TEMA 3. ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS.

* CARACTERÍSTICAS de las lipoproteínas plasmáticas.

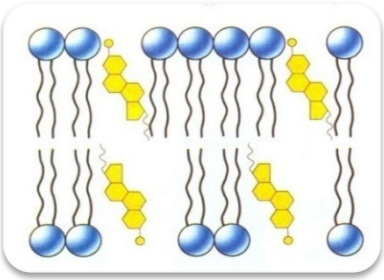
* METABOLISMO de las lipoproteínas plasmáticas.

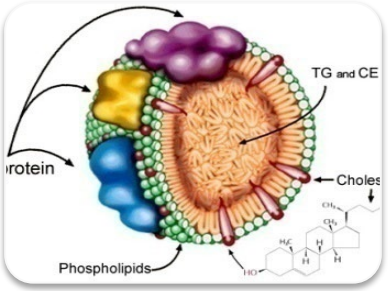
* ALTERACIONES del metabolismo de lipoproteínas: dislipoproteinemias.

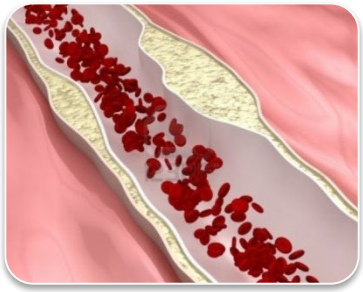
* ARTERIOSCLEROSIS E INFARTO DE MIOCARDIO.

* DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

* FACTORES DIETÉTICOS en la regulación de los niveles de colesterol y triglicéridos.

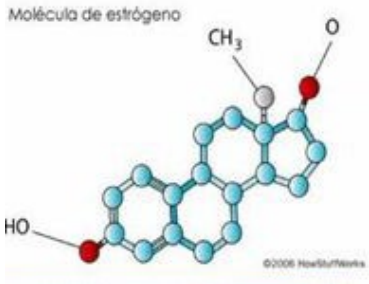




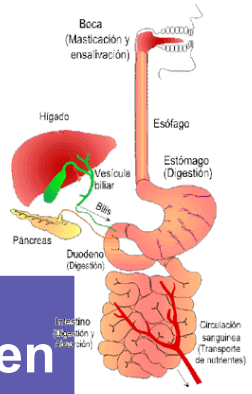


CARACTERÍSTICAS DE LAS LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

FUNCIONES DE LOS LÍPIDOS



Hormonas (o sus precursores)

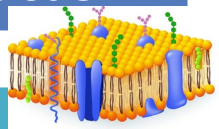


Colaboración en la absorción digestiva

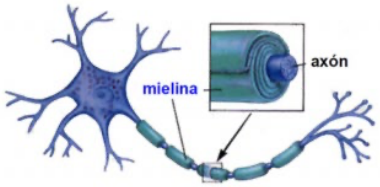
Metabolismo energético:

- almacenamiento de energía
- combustible: fuente de energía

Componentes estructurales y funcionales de las membranas plasmáticas



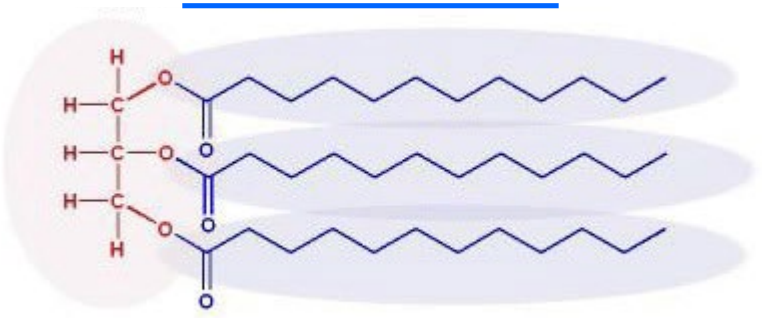
Aislantes eléctricos de las fibras nerviosas



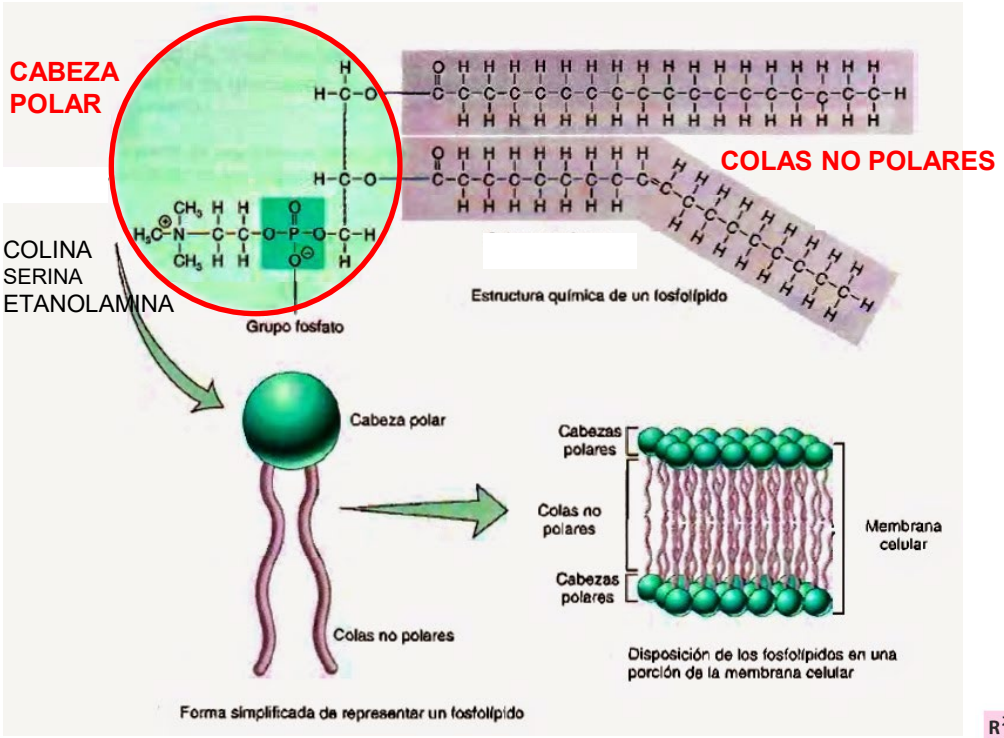
Aislamiento térmico

LÍPIDOS: Triacilgliceroles (90%)
Fosfolípidos
Colesterol
Ésteres de colesterol

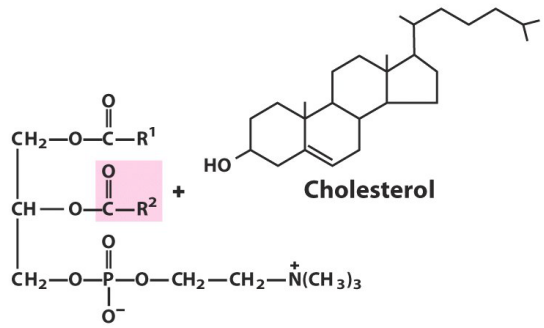
TRIGLICÉRIDOS



FOSFOLÍPIDO:

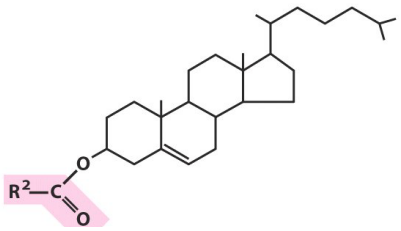


ÉSTERES DE COLESTEROL:

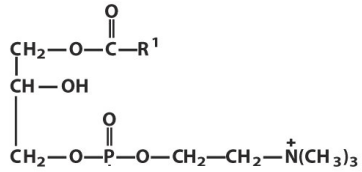


Fosfatidilcolina (lecitina)

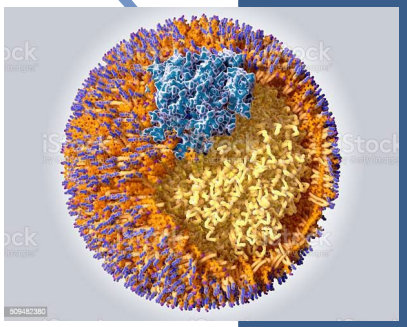
Lecitina-colesterol acil transferasa (LCAT)



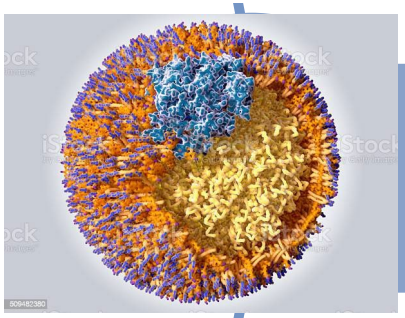
Éster de colesterol



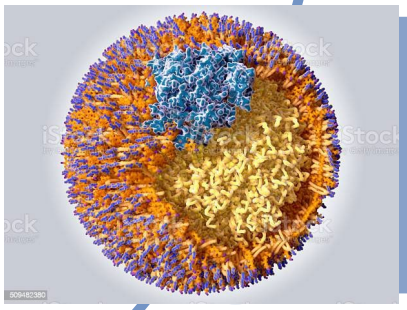
Lisolecitina



Dado que los lípidos son poco o nada solubles en el medio acuoso que constituye el entorno interno del organismo, requieren estructuras complejas -LIPOPROTEINAS- que permitan su circulación en este entorno acuoso, desde los lugares de absorción o de síntesis hasta los lugares donde hayan de ejercer las funciones enumeradas antes.

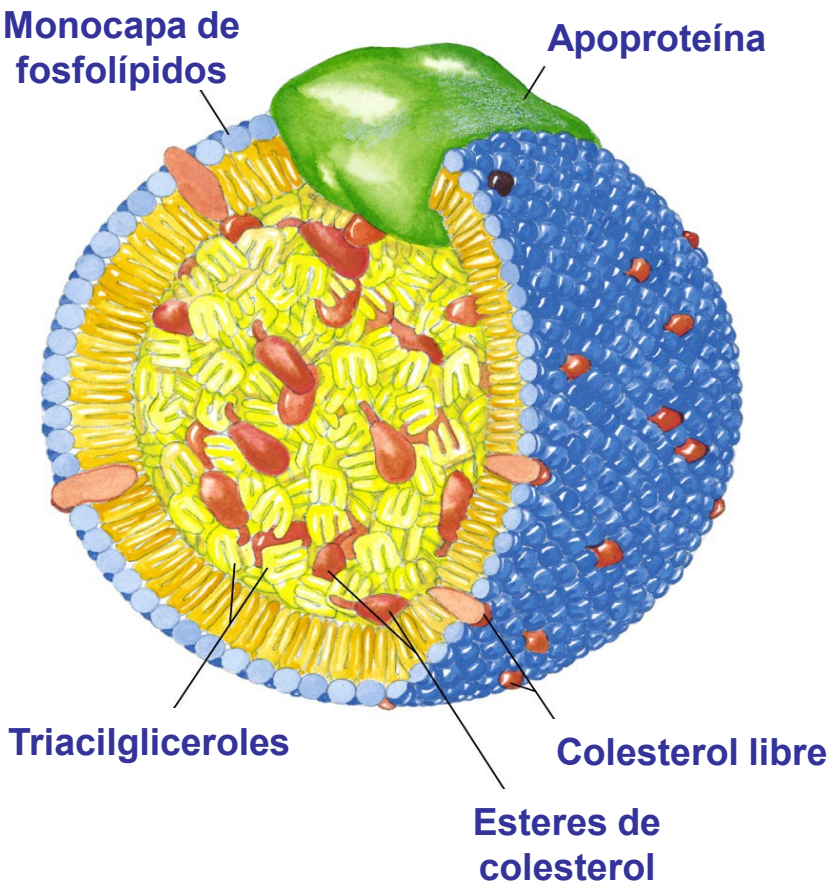


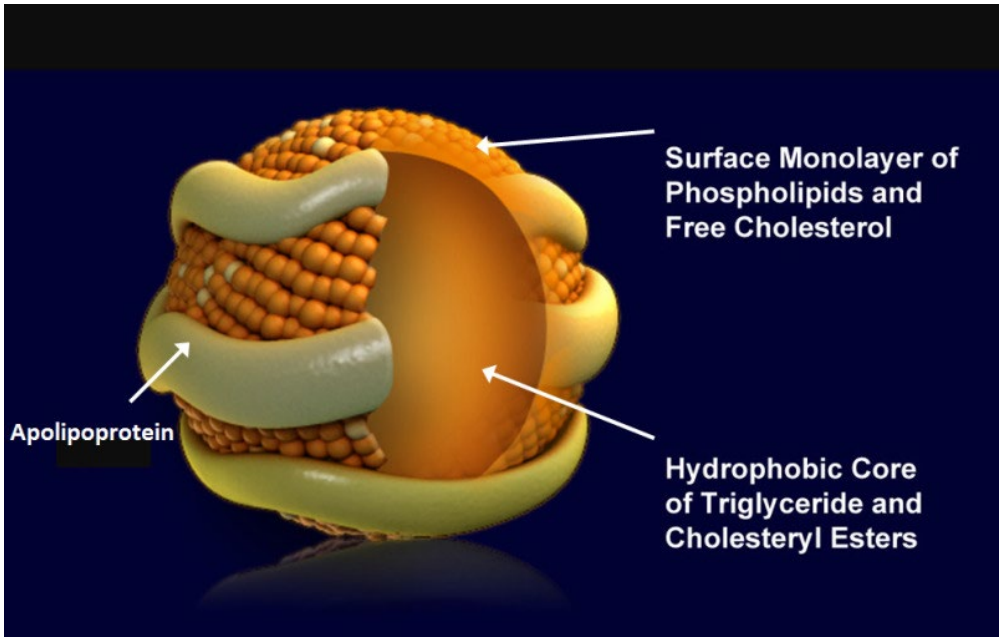
En las LIPOPROTEINAS se disponen las moléculas polares en su capa externa, en tanto que las moléculas apolares se ubican en su interior.



Los aspectos relacionados con las alteraciones estructurales, de transporte, utilización y eliminación de las LIPOPROTEINAS constituyen la base de la utilización diagnostica de los lípidos en Bioquímica Clínica.

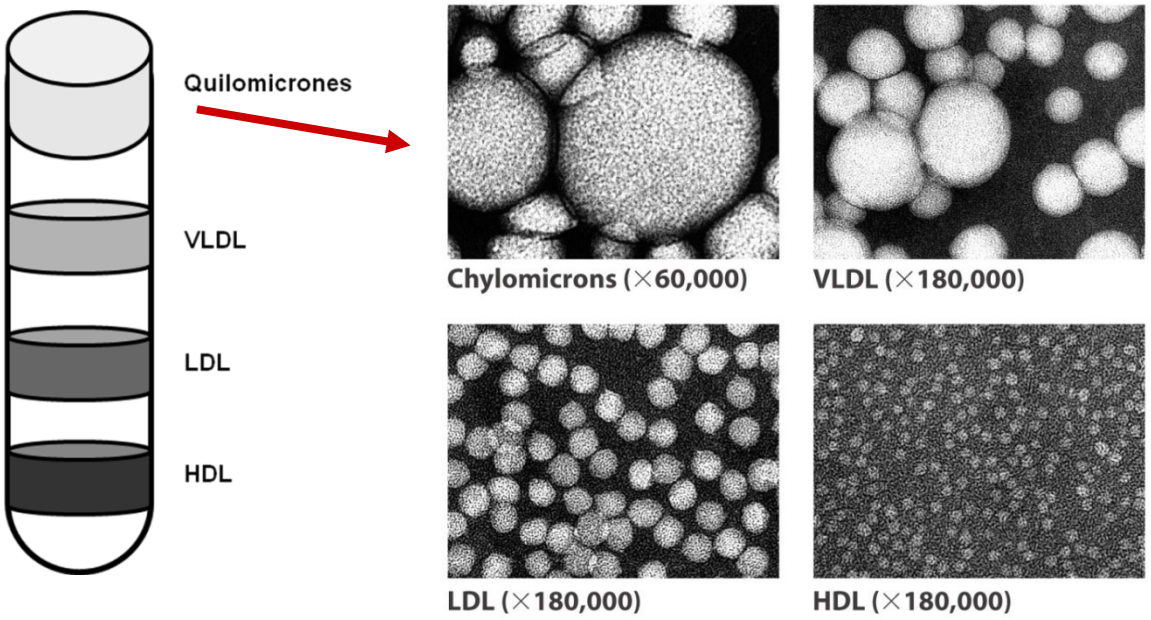
LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

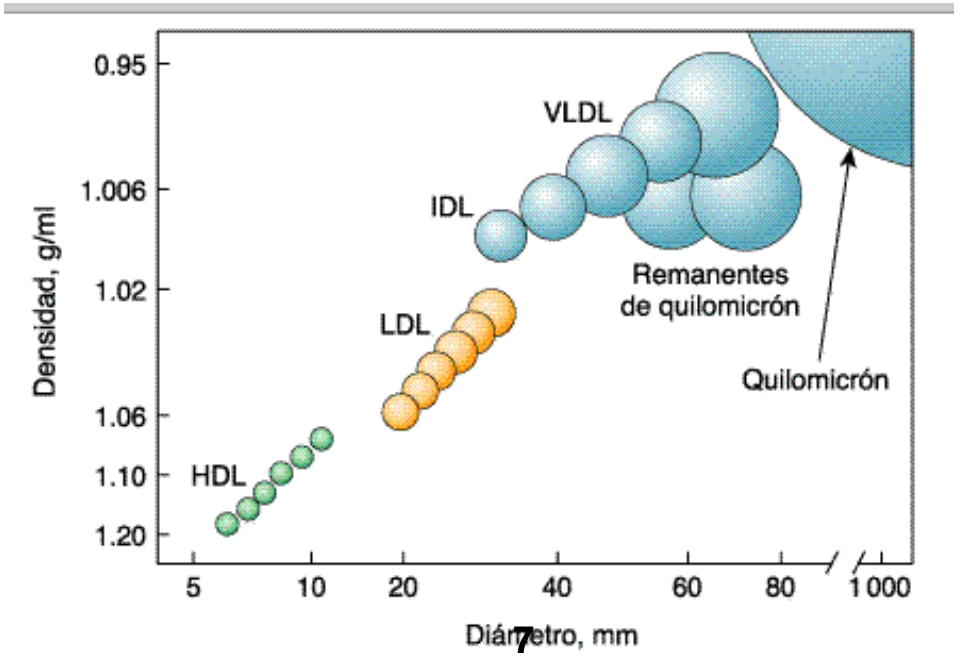




(Feingold KR. Introduction to Lipids and Lipoproteins. 2021)

CLASIFICACIÓN DE LAS LIPOPROTEÍNAS

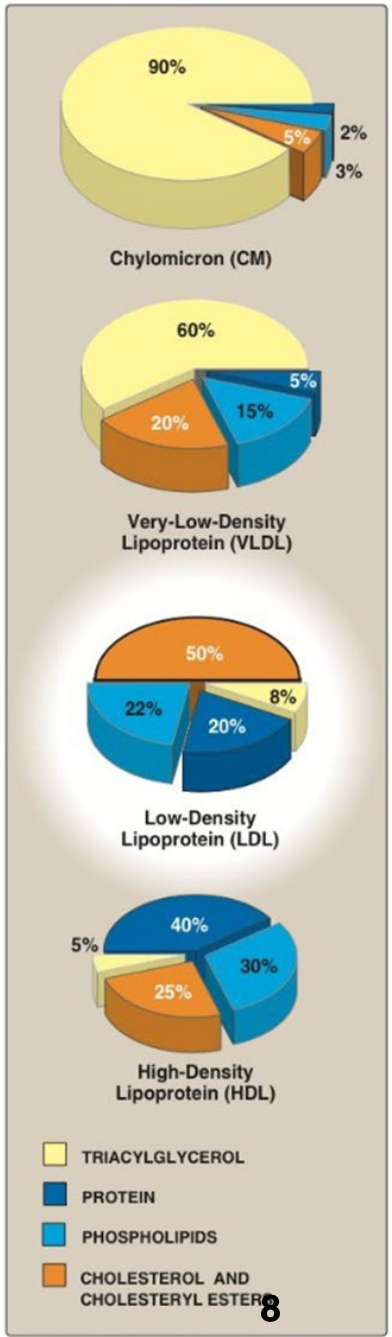




COMPOSICIÓN DE LAS PRINCIPALES LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

TRANSPORTE LÍPIDOS EXÓGENOS
(TG/CL, intestino a hígado y tejidos periféricos)

TRANSPORTE LÍPIDOS ENDÓGENOS
(TG/CL, hígado a tejidos periféricos)



TRIGLICÉRIDOS

COLESTEROL

PROTEÍNA

CARACTERÍSTICAS DE LAS LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

	QM	VLDL	IDL	LDL	HDL
Densidad (g/ml)	< 0.95	0.950-1.006	1.006-1.019	1.019-1.063	1.063-1.210
Diámetro (nm)	> 70	25-70	22-24	19-23	4-10
Componentes (% peso seco)					
Proteínas	2	8	15	22	40-55
Triacilgliceroles	86	55	31	6	4
Colesterol libre	2	7	7	8	4
Esteres de colesterol	3	12	23	42	12-20
Fosfolípidos	7	18	22	22	25-30
Relación Lípidos/Proteínas	99:1	90:10	85:15	80:20	50:50
Principales apoproteínas	A-I, B-48, C-I, II, III y E.	B-100, E, C-I, II, III	B-100 y E	B-100	A-I, A-II

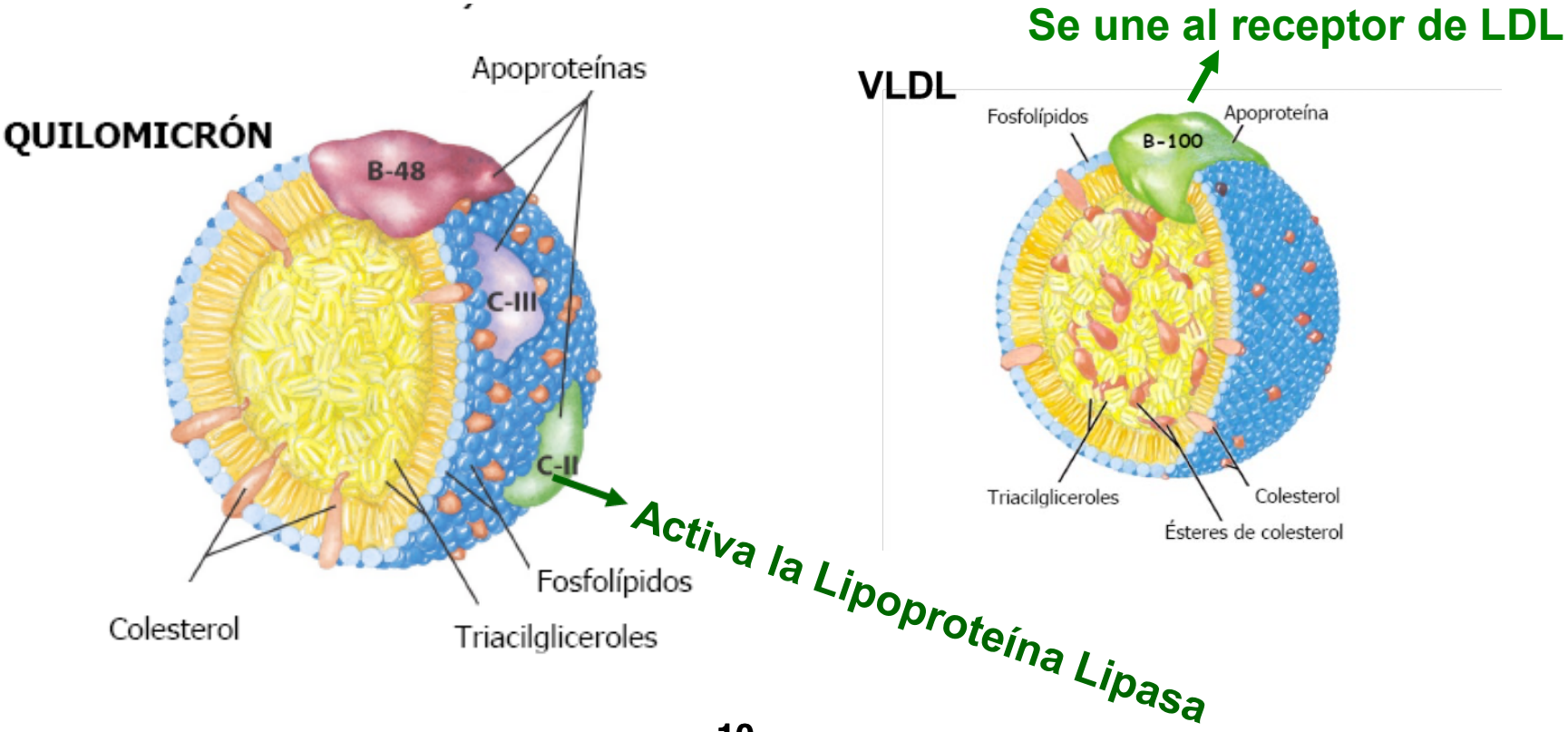
QM: Quilomicrones; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL – lipoproteínas de alta densidad.

FUNCIONES DE LAS APOPROTEÍNAS

1) **Proporcionan estabilidad y estructura**; interaccionan con los lípidos y con el medio acuoso.

2) **Ligandos de receptores** específicos (captación de lipoproteínas por endocitosis).

3) **Activadores o inhibidores** de enzimas específicas, responsables del metabolismo de las lipoproteínas.

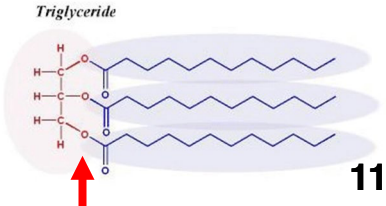


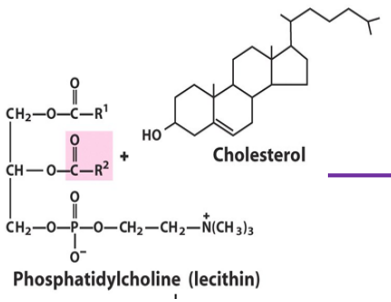
CARACTERÍSTICAS DE LAS PRINCIPALES APOPROTEÍNAS

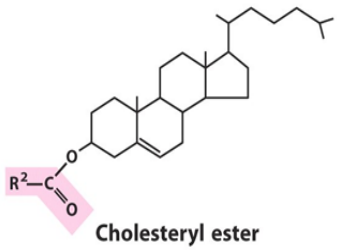
Apoproteína	Lipoproteína	Función	Síntesis
A-I	QM, HDL	Cofactor LCAT	Hígado e intestino
A-II	QM, HDL	Metabolismo HDL	Hígado e intestino
A-IV	QM	Cofactor LCAT Metabolismo TG Transporte rev. Colesterol	Intestino
B-48	QM	Lipidación QM	Intestino
B-100	VLDL, IDL, LDL	Ligando del receptor LDL Lipidación VLDL	Hígado
C-I	QM, VLDL, IDL, HDL	Activa LCAT	Hígado
C-II		Cofactor LPL	Hígado
C-III		Inhibe LPL	Hígado
E		Ligando receptores (LDL,otros)	Hígado, intestino, macrófagos

LCAT: Lecitina-colesterol acil transferasa

LPL: lipoproteína lipasa







METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

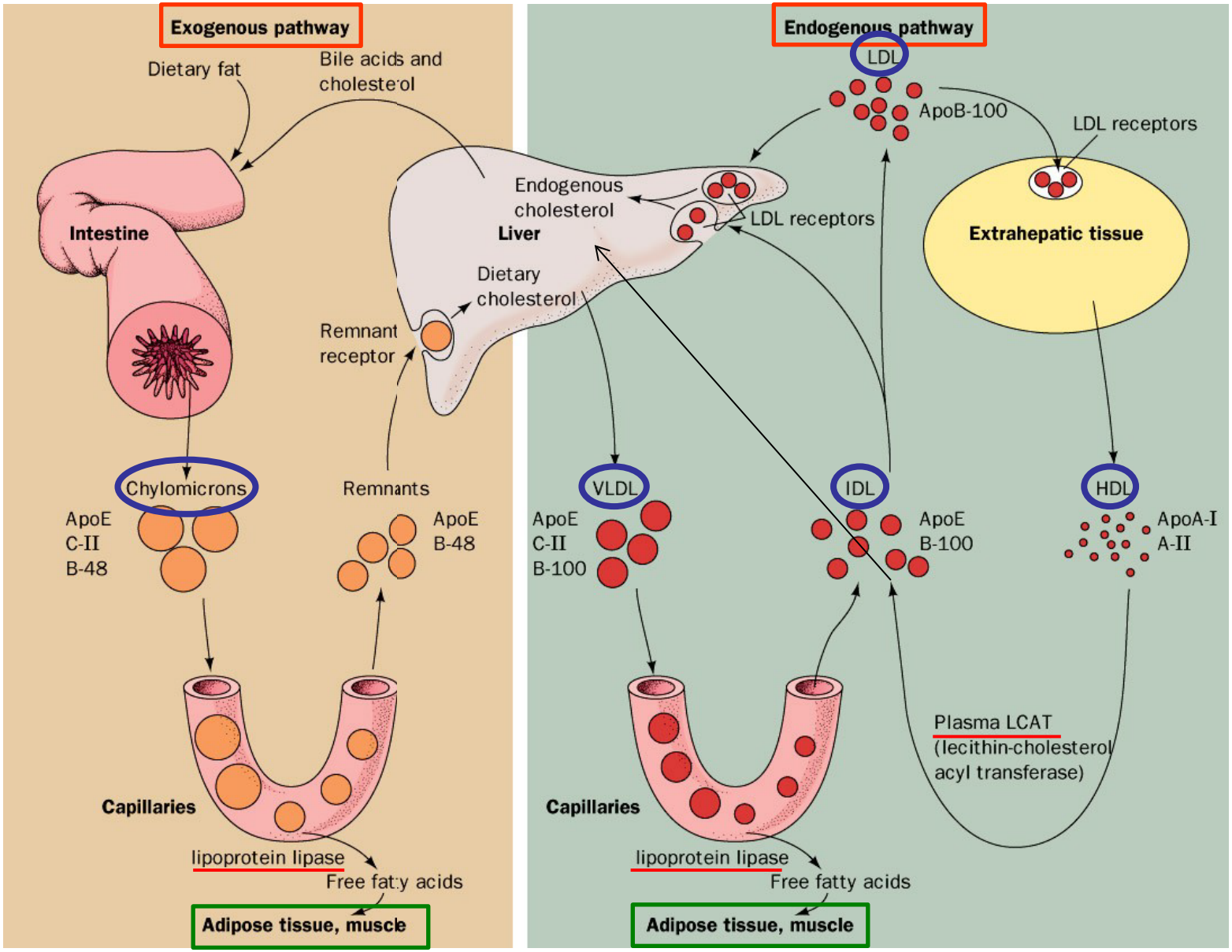
- **ENZIMAS Y PROTEÍNAS DE TRANSFERENCIA** claves en el metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas.
- Vía de los lípidos exógenos: metabolismo de los **QUILOMICRONES**.
- Vía de los lípidos endógenos: metabolismo de las **VLDL**.
- Distribución del colesterol a los tejidos: Metabolismo de las **LDL.**
- Transporte reverso del colesterol: metabolismo de las **HDL**.

ENZIMAS Y PROTEÍNAS DE TRANSFERENCIA CLAVES EN EL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

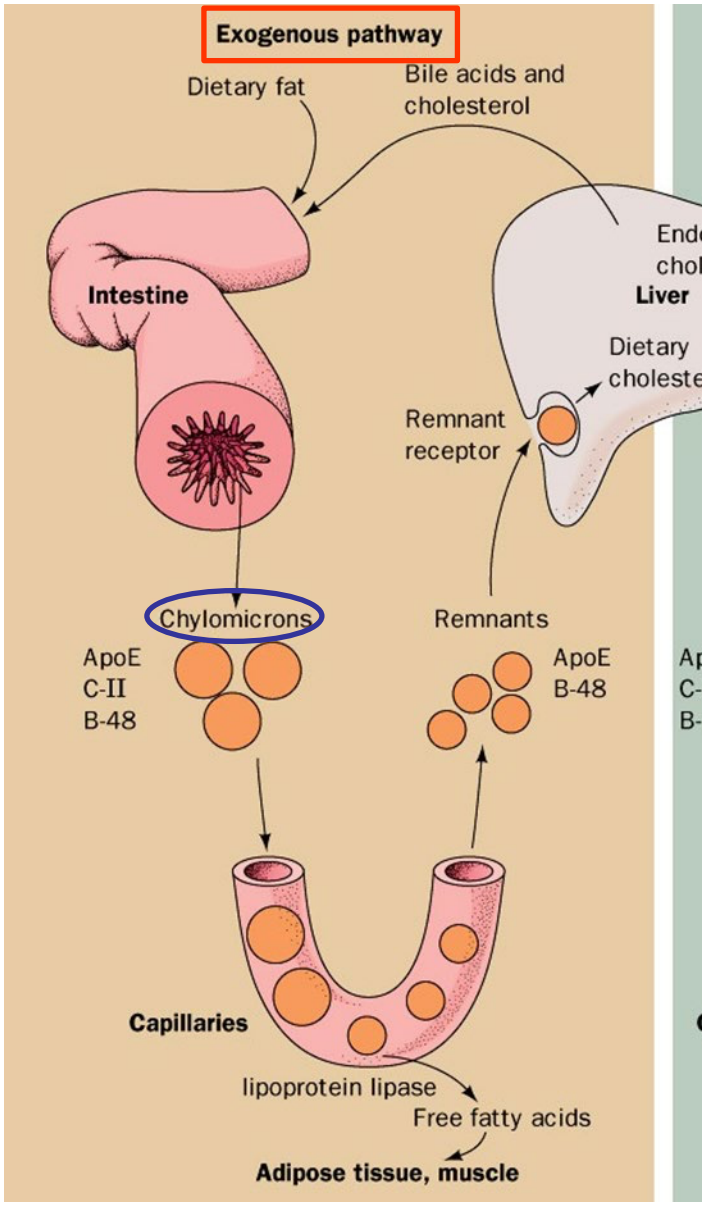
	Enzima o proteína	Órgano de origen	Función
ENZIMAS	**Lipoproteína lipasa (LPL)**	Tejido adiposo (adipocitos), músculo estriado	**Hidrólisis de TG y FL** de QUILOMICRONES y VLDL
ENZIMAS	**Lipasa hepática (HL)**	Hígado (hepatocitos)	**Hidrólisis de TG y FL** en VLDL pequeñas, IDL y HDL
ENZIMAS	**Lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT)**	Hígado (hepatocitos)	**Esterificación del colesterol** de las HDL con ácidos grasos procedentes de fosfatidilcolinas
PROTEÍNAS	**Proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP)**	Muchos	**Transferencia de EC y TG** desde HDL a otras lipoproteínas
PROTEÍNAS	**Proteína de transferencia de fosfolípidos (PLTP)**	Muchos	**Transferencia de FL** entre lipoproteínas

CL, colesterol libre; **TG**, triglicéridos; **FL**, fosfolípidos; **EC**, ésteres de colesterol

METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS



VÍA DE LOS LÍPIDOS EXÓGENOS: METABOLISMO DE LOS QUILOMICRONES

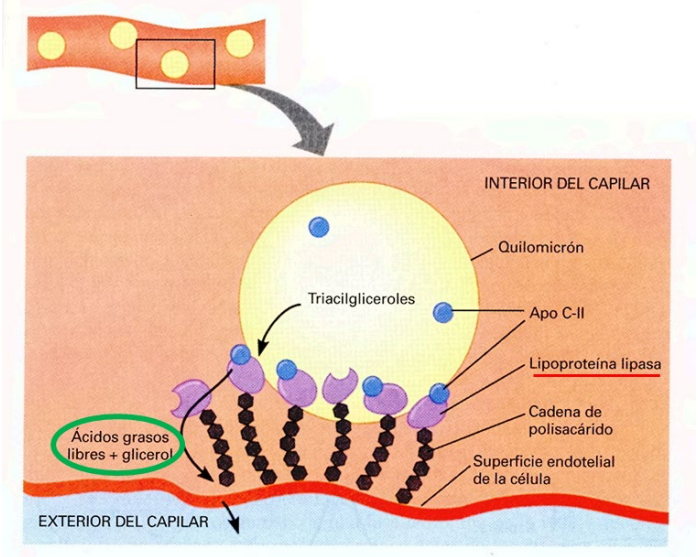


Formación y maduración de QM: El **colesterol y los TG** de la ingesta se incorporan a los QM nacientes.

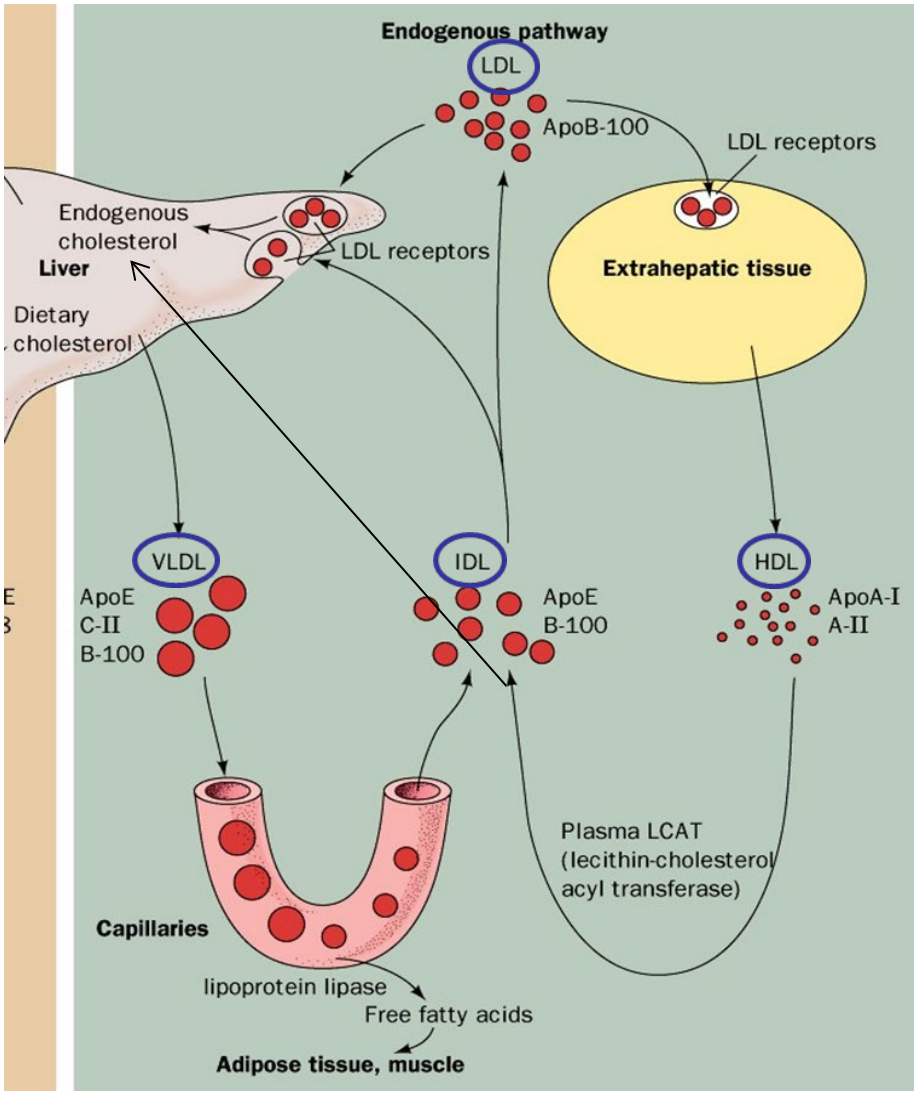
Contienen ApoB-48 y se van enriqueciendo en el torrente sanguíneo con ApoCII y ApoE de las HDL, transformándose en **QM maduros**.

Se produce la hidrólisis de los TG por acción de la **lipoproteína lipasa (LPL)** de las células endoteliales de los capilares, y activada por apo C-II (presente en la superficie de los quilomicrones). Se convierten en **QM remanentes**.

Son captados por el hígado gracias a receptores que unen la ApoE.



VÍA DE LOS LÍPIDOS ENDÓGENOS: METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE MUY BAJA DENSIDAD (VLDL)



Formación y maduración de VLDL: El hígado sintetiza TG y CL que se incorpora a las VLDL.

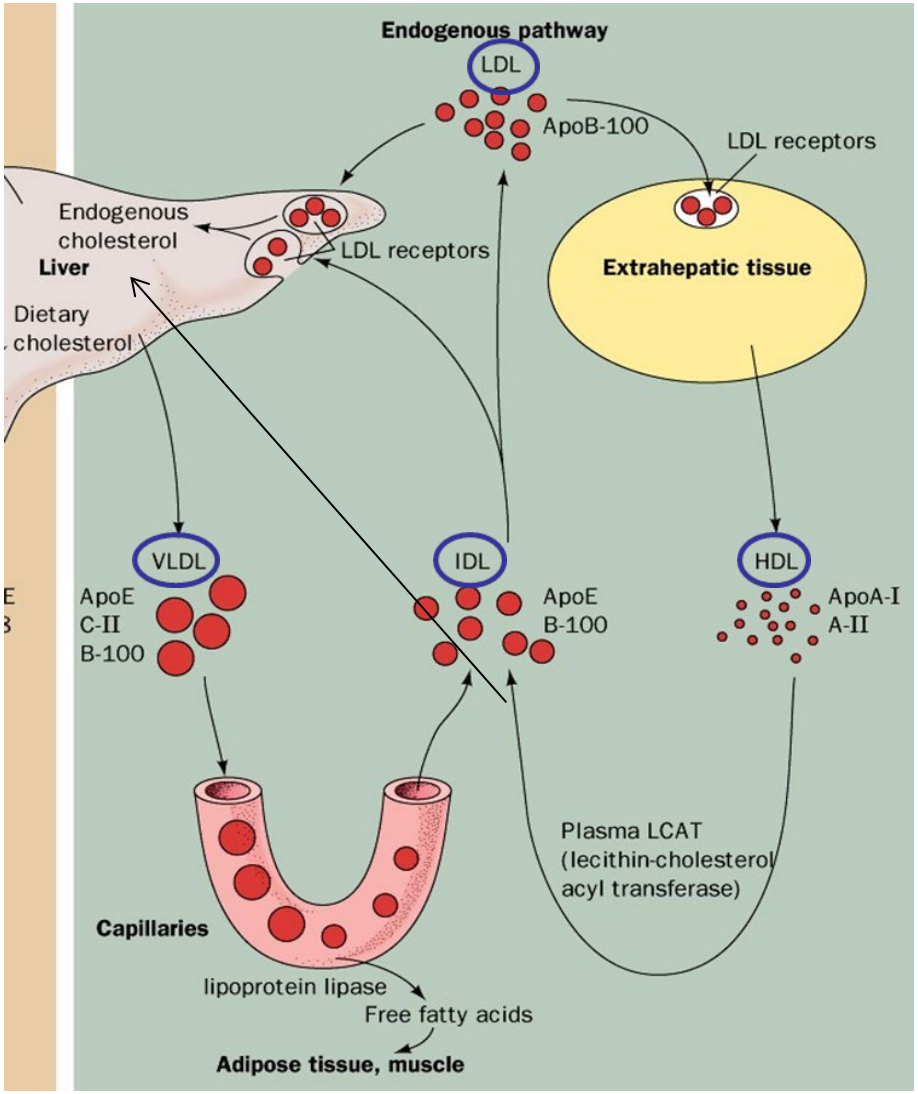
Poseen **ApoB-100** y en el torrente sanguíneo adquieren **ApoC** y **ApoE** de las HDL.

En la superficie de los capilares, hidrólisis de los TG por acción de la lipoproteína lipasa **(LPL)** hasta formar **IDL** (VLDL remanentes).

El Colesterol libre se transfiere a las HDL, el cual se esterifica mediante la **LCAT.**

Las IDL pueden ser captadas en el hígado o continuar su metabolismo y transformarse en **LDL**.

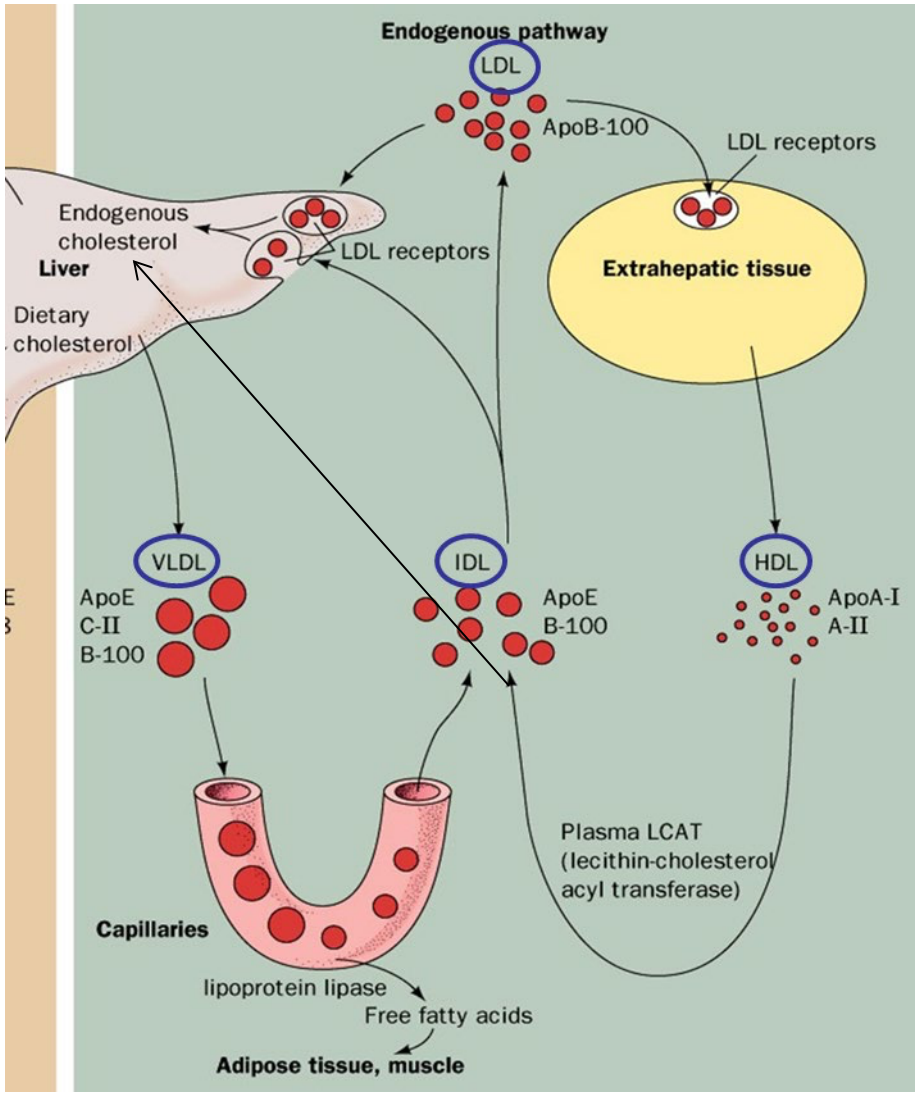
DISTRIBUCIÓN DEL COLESTEROL A LOS TEJIDOS: METABOLISMO DE LAS LDL



Formación y maduración de LDL: Proceden de las IDL y contienen colesterol.

Función: Transporte de **colesterol** a tejidos periféricos. El colesterol que ingresa en las células puede ser utilizado para la formación de las **membranas** o para la síntesis de compuestos derivados (**hormonas esteroideas**, etc.)

TRANSPORTE REVERSO DEL COLESTEROL: METABOLISMO DE LAS HDL



Formación y maduración de HDL:

Se sintetizan en hígado e intestino delgado en forma de **HDL naciente** (pequeñas partículas ricas en apoproteínas y pobres en colesterol).

Las HDL **van cargándose de colesterol** de los remanentes de QM y VLDL, de las membranas celulares y del interior de las células (esterificándolos e incorporándolos en su interior).

Función:

1.- Son un reservorio de **apo-proteínas**.
2.- **Intercambian lípidos** con otras lipoproteínas.
3.- **Transporte reverso del colesterol**, desde tejidos periféricos hasta el hígado para su eliminación

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS: DISLIPOPROTEINEMIAS

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO DE DISLIPEMIAS

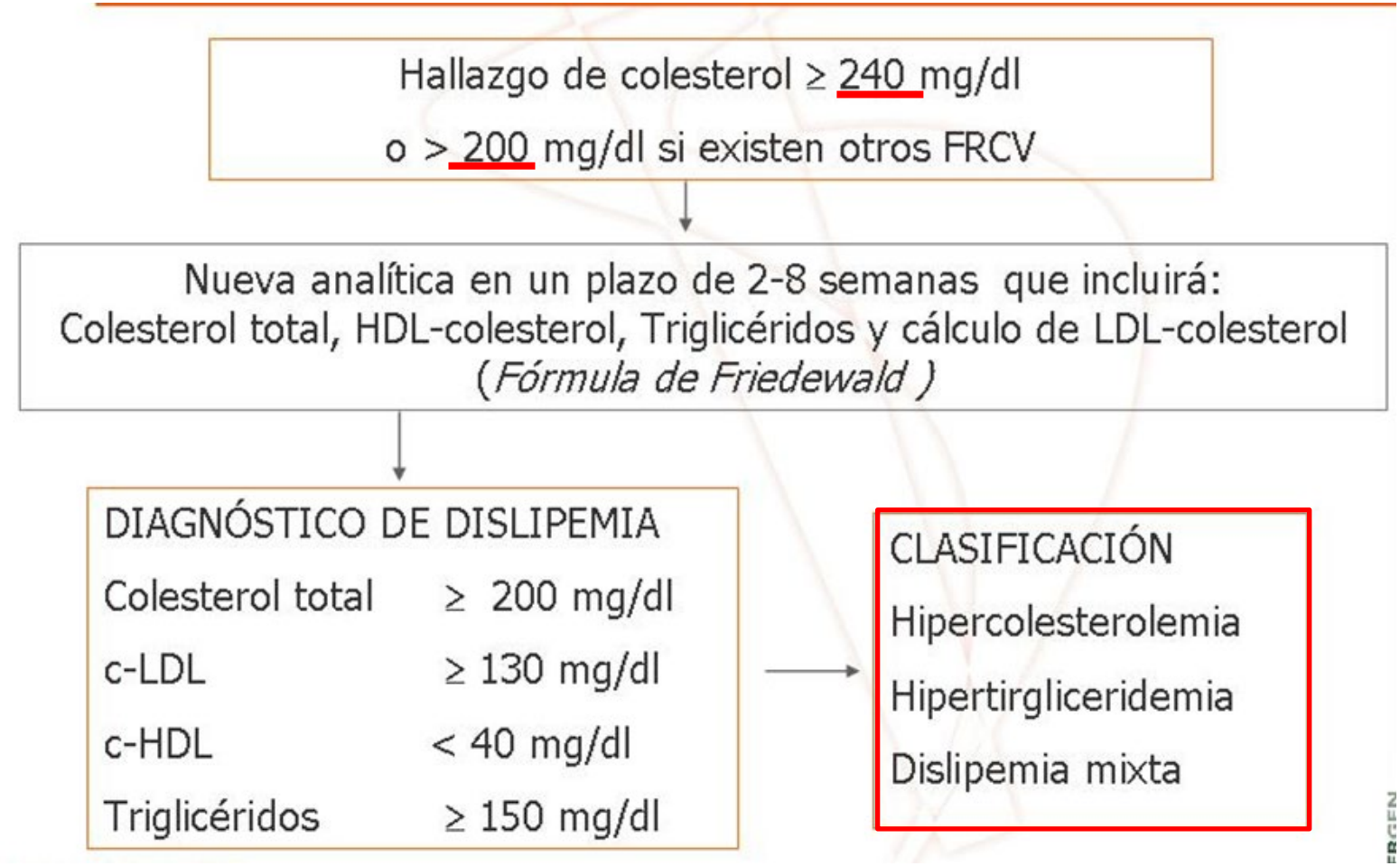
	mg/dl	
Colesterol total	<200	Deseable
	200-239	Limítrofe alto
	> 240	Alto
Colesterol LDL	<100	Optimo
	100-129	Normal, ligeramente elevado
	130-159	Limítrofe alto
	160-189	Alto
	> 190	Muy alto
Colesterol HDL	<40	Bajo
	>60	Alto
Triglicéridos	<150	Normal
	150-159	Normal alto
	200-499	Alto
	>500	Muy alto

CT / HDL – si es < 4, riesgo aterogénico bajo

LDL / HDL – si es < 2.5, riesgo aterogénico bajo

Formula de Friedewald: **LDL** = CT – HDL – [TAG]/5 VLDL

DIAGNÓSTICO DE DISLIPEMIAS



FRCV: Factor de Riesgo CardioVascular

TIPOS DE DISLIPEMIAS:

- NIVELES **ELEVADOS** DE **COLESTEROL TOTAL** Y **LDL**
- NIVELES **ELEVADOS** DE **TRIGLICÉRIDOS** CON NIVELES NORMALES DE COLESTEROL
- NIVELES **ELEVADOS** DE **COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS** CON O SIN BAJO HDL
- NIVELES **BAJOS** DE **COLESTEROL TOTAL** CON NIVELES DE **HDL** BAJOS O NORMALES
- NIVELES **BAJOS** DE **HDL**

TIPOS DE DISLIPEMIAS:

- NIVELES **ELEVADOS** DE **COLESTEROL TOTAL** Y **LDL**
- NIVELES **ELEVADOS** DE **TRIGLICÉRIDOS** CON NIVELES NORMALES DE COLESTEROL
- NIVELES **ELEVADOS** DE **COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS** CON O SIN BAJO HDL
- NIVELES **BAJOS** DE **COLESTEROL TOTAL** CON NIVELES DE **HDL** BAJOS O NORMALES
- NIVELES **BAJOS** DE **HDL**

NIVELES ELEVADOS DE COLESTEROL TOTAL Y COLESTEROL LDL

Hipercolesterolemia secundaria: hipotiroidismo, insuficiencia renal, diabetes.

Hipercolesterolemia poligénica: causas desconocidas. Origen probablemente multifactorial y genético (85% casos hipercolesterolemia).

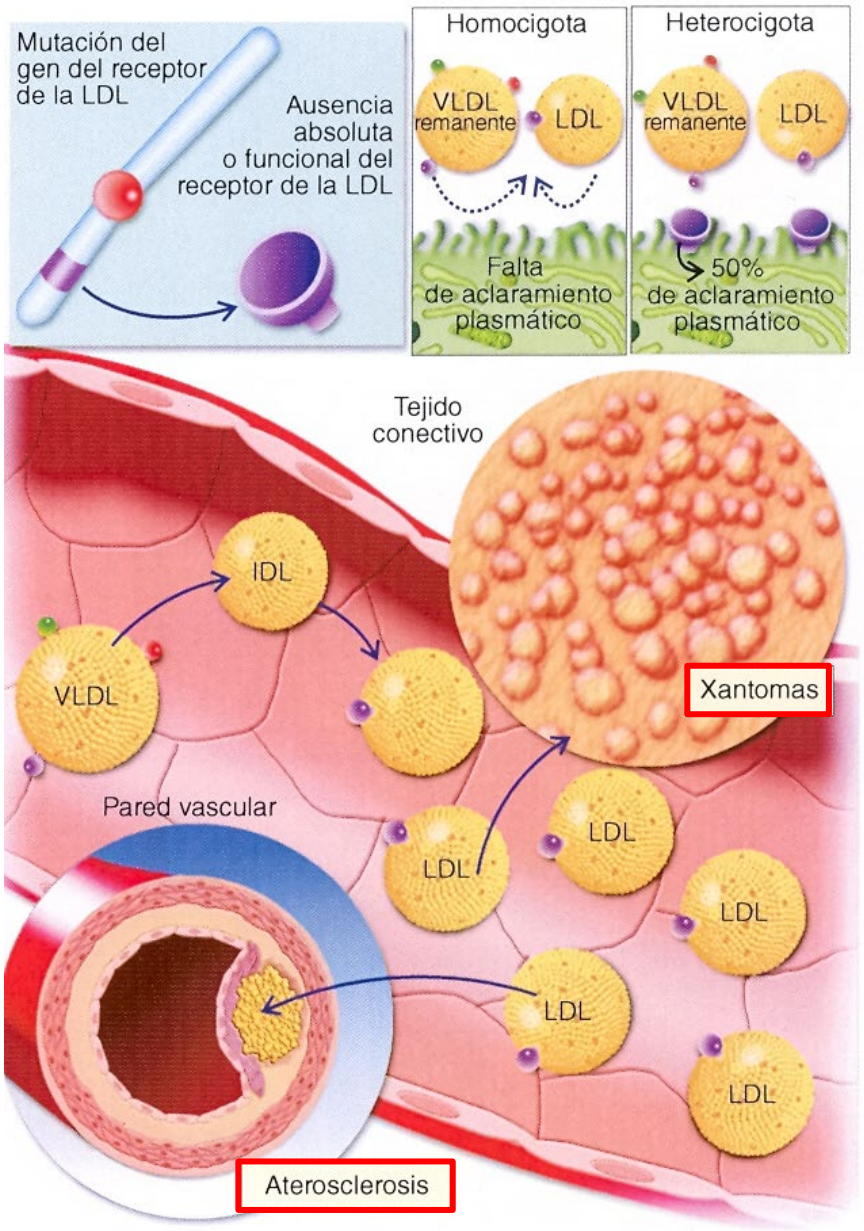
Defecto familiar en ApoB-100:

- Desorden autosomal dominante en el gen para la **apoproteína ApoB-100** que interfiere con su reconocimiento por el receptor LDL.
- Cursa con hipercolesterolemia por acúmulo de LDL.
- Frecuencia: **1/750**.

Hipercolesterolemia familiar (HF)

- Desorden autosomal dominante causado por una o varias mutaciones en el gen para el **receptor LDL**.
- Puede ser heterocigota u homocigota.

Hipercolesterolemia familiar (HF)

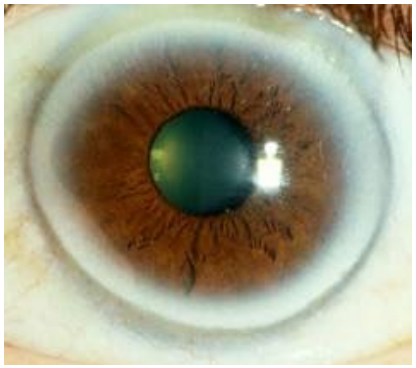


- Aumento de **LDL-colesterol.**
- Depósitos de colesterol en tejidos:

- **Xantomas** (lesión amarillenta abultada) en piel, tendones y articulaciones (rodillas, codos, etc.)
- **Xantelasmas** en párpados.
- **Arteriosclerosis**
- **Enfermedad coronaria prematura**

SÍNTOMAS

Arterias: aterosclerosis prematura	Córnea: Arco corneal	Párpados: Xantelasmas	Tendones y articulaciones: Xantomas



Acumulación de lípidos alrededor del iris.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

FH Coded: diagnosticados de HF

FH Potential: algún valor de colesterol, pero no diagnosticado. Potencial HF.

FH Unlikely: algún valor de cholesterol, sin ningún criterio más.

«La hipercolesterolemia familiar (HF) es frecuente, pero está infradiagnosticada, y existen pocos programas sistemáticos de cribado precoz.»

American Journal of Preventive Cardiology 15 (2023) 100580

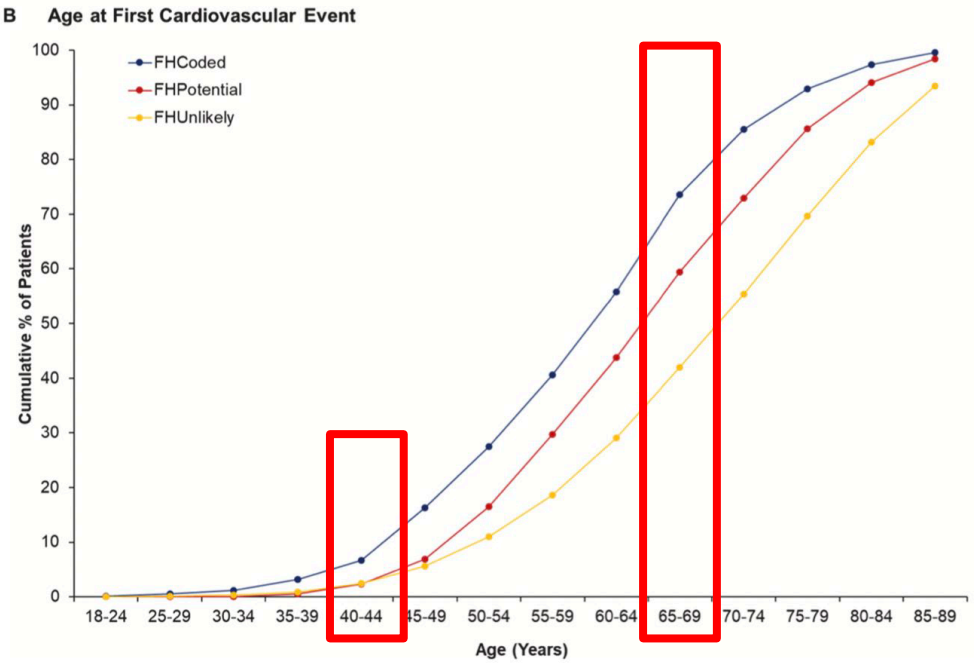
Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Preventive Cardiology

journal homepage: www.journals.elsevier.com/american-journal-of-preventive-cardiology

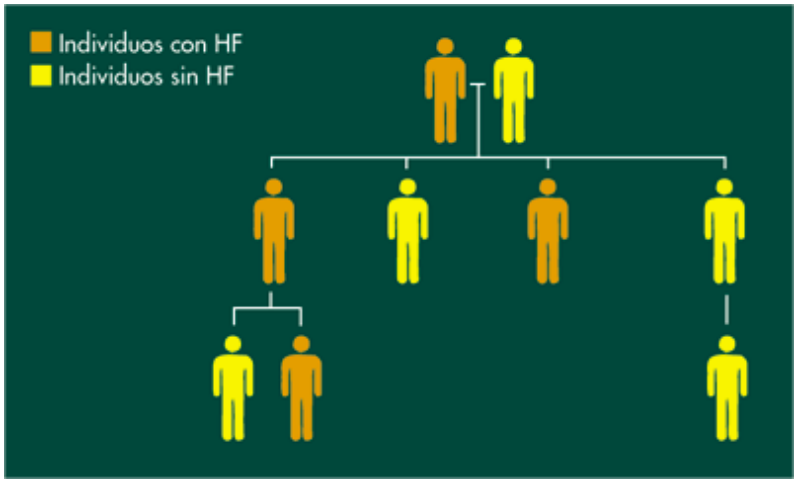
Premature morbidity and mortality associated with potentially undiagnosed familial hypercholesterolemia in the general population

Kausik K. Ray [a,*], Demetris Pillas [b], Savvas Hadjiphilippou [a], Kamlesh Khunti [c], Sreenivasa Rao Kondapally Seshasai [d], Antonio J. Vallejo-Vaz [a,e,f], David Neasham [b], Janet Addison [g]



TIPOS DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

HF heterocigota



- Incidencia: **1/500**.
- El sujeto hereda un alelo normal y otro defectuoso.
- Niveles de colesterol-LDL: **300-500 mg/dl**

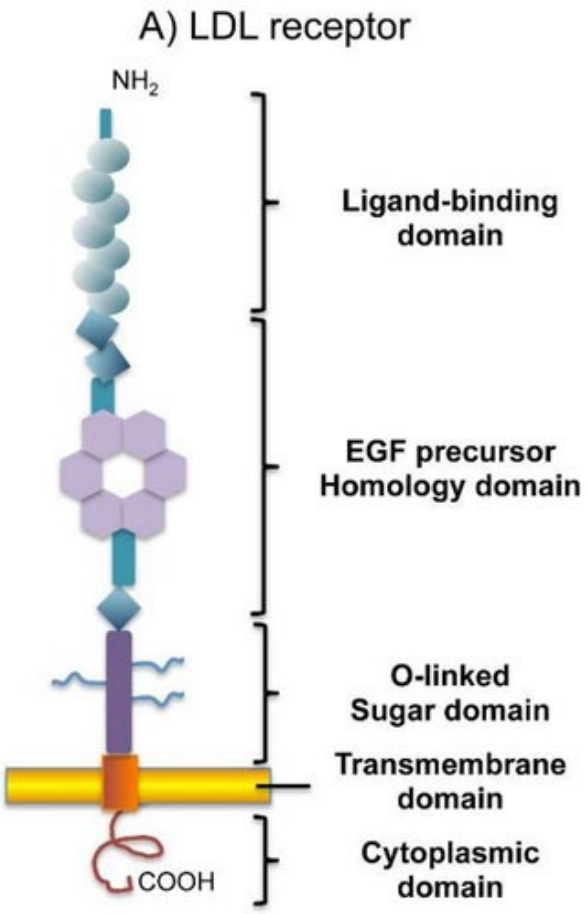
HF homocigota

- Forma grave de la enfermedad.
- El sujeto hereda los dos alelos defectuosos de padres afectados de HF.
- Incidencia: 1/1.000.000 afectados.
- Niveles de colesterol-LDL entre **600-1200 mg/dl**
- Aparición de **Infarto de miocardio en las tres primeras decenas de vida**. Con diagnóstico y tratamiento precoz, mejora la supervivencia y la calidad de vida.

Se conocen más de **1600 mutaciones** del gen del RLDL en individuos con HF.

Base molecular de la hipercolesterolemia familiar

ESTRUCTURA DEL RECEPTOR DE LA LDL

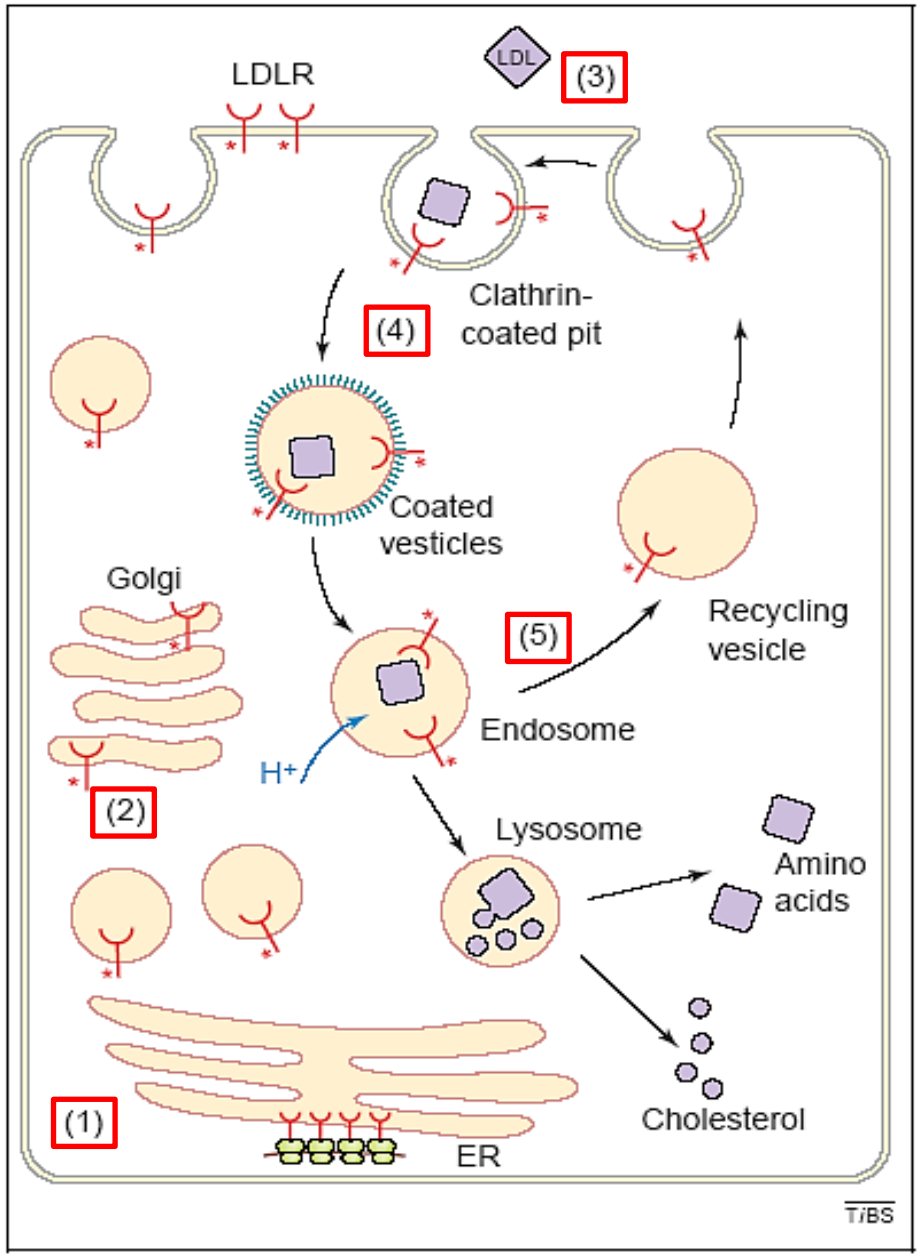


El colesterol unido a LDL se elimina de la sangre a través de la unión con el receptor de las LDL que está en la superficie de las células.

El receptor de LDL es una proteína de 839 aa que **capta e internaliza las LDL**.

Si tiene mutaciones, el **colesterol no entra en las células** y se acumula en sangre, **depositándose** en arterias y teiidos

Goldstein y Brown, Premio Nobel 1985



CLASES DE MUTACIONES DEL RECEPTOR DE LDL

Clase I o alelos nulos: no hay síntesis del receptor (1). Son las más frecuentes.

Clase II o alelos defectuosos para el transporte (2). Impiden el plegado de la molécula.

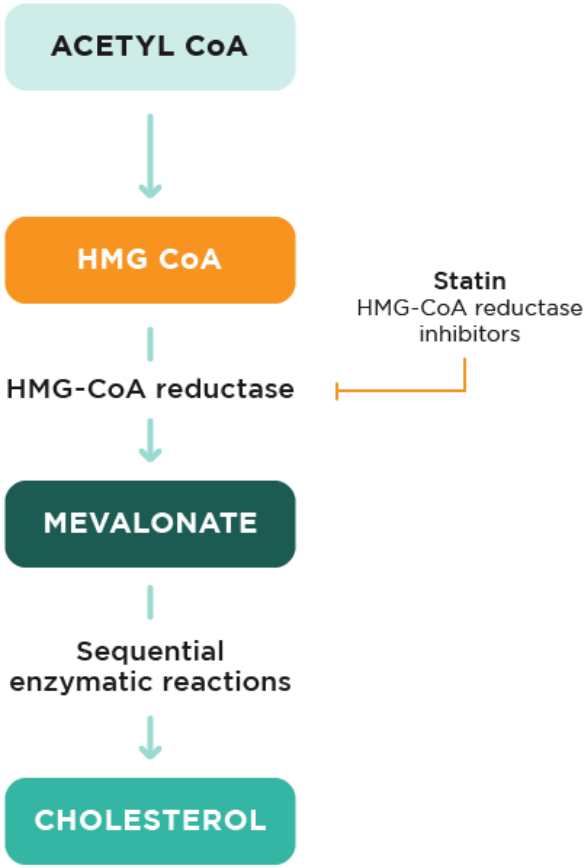
Clase III o defectos en la unión LDL-Receptor LDL. (3).

Clase IV o alelos defectuosos para la internalización. (4).

Clase V o defectos de reciclaje (el receptor no regresa a la superficie celular). Se degrada rápidamente (5)

Figure 2. Cellular itinerary of the LDLR. (1) Receptors are first synthesized by ribosomes and folded in the endoplasmic reticulum. (2) Next, the receptors are glycosylated in the Golgi and transported to the cell surface. (3) At the plasma membrane, receptors bind lipoprotein ligands. (4) Internalization occurs via clathrin-coated pits, which ultimately deliver receptor–ligand complexes to endosomes. (5) After the bound lipoproteins are released, the receptors recycle back to the cell surface. Each of these 5 steps is also associated with a corresponding class of LDLR mutations found in FH. Initially adapted from Ref. [25], and modified, with permission, from Ref. [66] (www.els.net).

EL TIPO DE MUTACIÓN DETERMINA LA RESPUESTA A LOS INHIBIDORES: ESTUDIO GENÉTICO



El aumento de colesterol en el citoplasma provoca tres efectos:

Inhibe la actividad de la HMGCoA reductasa por lo que se inhibe la síntesis endógena de colesterol.

Aumenta la actividad de la Acil colesterol aciltransferasa (ACAT), se incrementa la esterificación del colesterol destinado a almacenamiento.

Acil-CoA + Colesterol $\xrightarrow{\text{ACAT}}$ CoA-SH + Colesterol esterificado

Suprime la síntesis de nuevos receptores LDL, de esa forma limita la entrada de más partículas cargadas de colesterol.

Por ello son “regulables”

DIAGNÓSTICO HF

- **SOSPECHA**. **Signos clínicos** típicos y **datos bioquímicos** (niveles de colesterol total y LDL-colesterol). **Antecedentes familiares** en hipercolesterolemia, enfermedad coronaria prematura y/o xantomas.
- **CONFIRMACIÓN POR ESTUDIOS GENÉTICOS** (difícil por la gran variabilidad genética y el alto número de mutaciones).

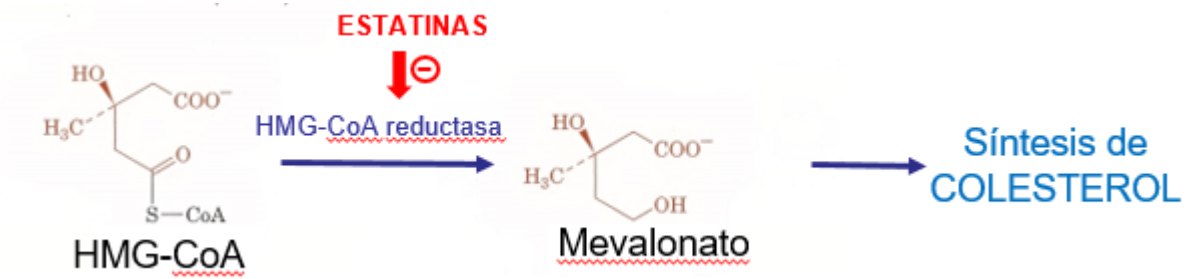
LIPOCHIP (microchip de ADN)

- Superficie de vidrio modificada químicamente donde se depositan gran número de secuencias génicas complementarias a cada una de las mutaciones (207 actualmente)
- Método rápido, económico y eficiente.
- Especialmente adaptado a las mutaciones de la población española.

TRATAMIENTO

- Dieta.
- Ejercicio: Disminuye TG y LDL, y aumenta HDL.
- Dejar de fumar. El tabaco incrementa TG y LDL.
- Terapia hormonal sustitutoria (THS). Estrógenos:
  - Aumentan la **actividad** de los receptores de LDL.
  - Aumenta el **tamaño** de las LDL para que sean menos aterogénicas.
  - **Anti-oxidante** que dificulta la oxidación de las LDL.
- Fármacos que reducen el colesterol total hasta en un 50%:

  Estatinas: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa.



La eficacia de la inhibición depende de la mutación en el receptor LDL: estudio genético para mejorar la terapia.

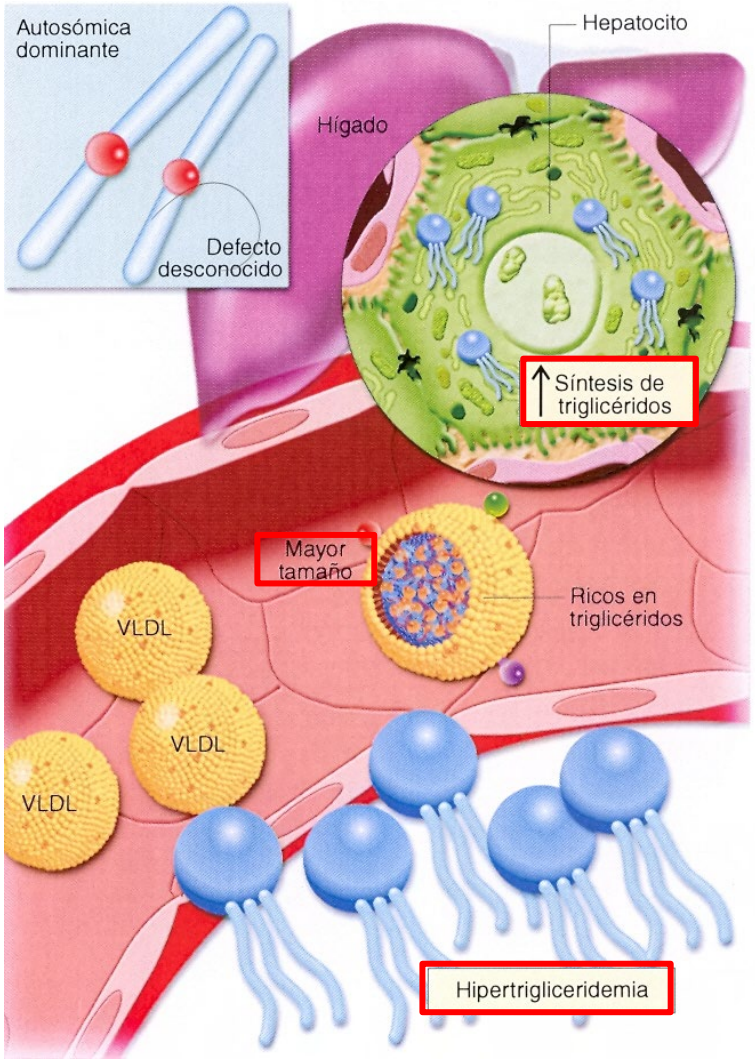
- Reducciones mayores si se asocian varios fármacos.
- Con tratamiento adecuado los pacientes pueden reducir los niveles de LDL y aumentar su expectativa de vida en 10-30 años

TIPOS DE DISLIPEMIAS:

- NIVELES **ELEVADOS** DE **COLESTEROL TOTAL** Y **LDL**
- NIVELES **ELEVADOS** DE **TRIGLICÉRIDOS** CON NIVELES NORMALES DE COLESTEROL
- NIVELES **ELEVADOS** DE **COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS** CON O SIN BAJO HDL
- NIVELES **BAJOS** DE **COLESTEROL TOTAL** CON NIVELES DE **HDL** BAJOS O NORMALES
- NIVELES **BAJOS** DE **HDL**

NIVELES ELEVADOS DE TRIGLICÉRIDOS CON NIVELES NORMALES DE COLESTEROL

Hipertrigliceridemia secundaria: **Diabetes** y resistencia a la insulina. **Fallo renal** crónico y síndrome nefrótico. **Fármacos** (diuréticos, ciclosporinas, beta-bloqueantes).

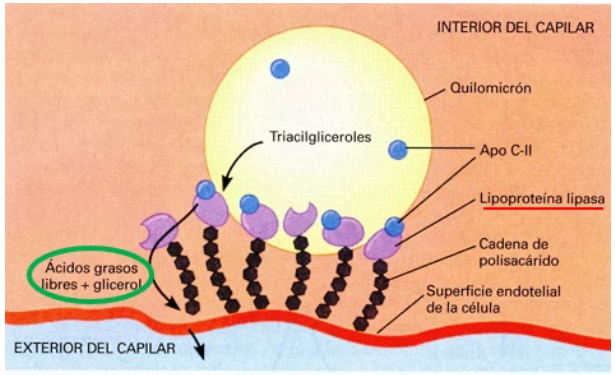


⬅ Hipertrigliceridemia familiar

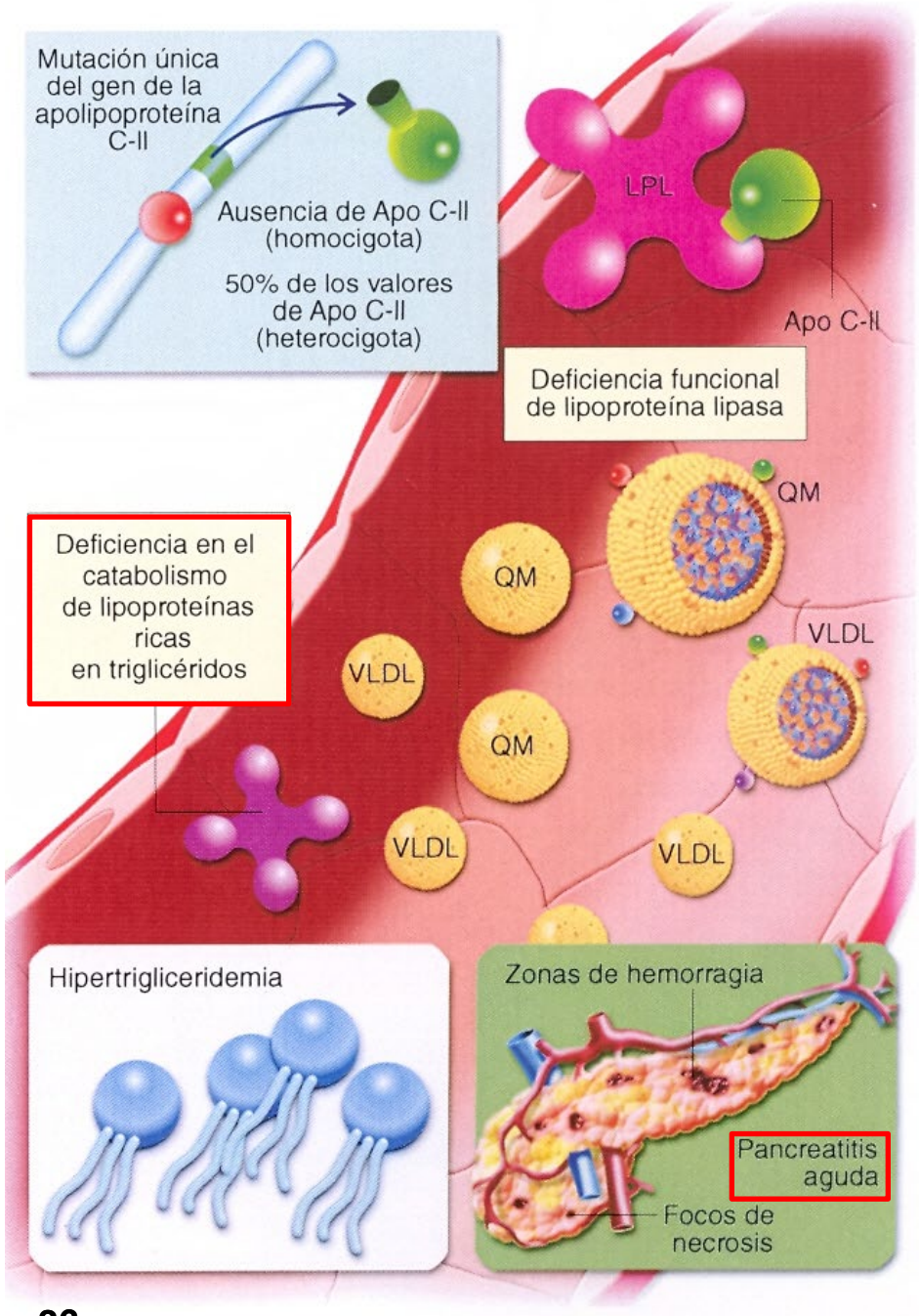
- Desorden autosomal dominante relativamente común (1%). **Causa genética desconocida.**
- Niveles de TG en ayuno: 200-500 mg/dL (normal <150).
- Partículas de **VLDL de mayor tamaño** y relativamente **deficientes en ApoB.**
- **Alteración de LDL y sus reguladores:** Disminuye el catabolismo de VLDL y aumenta la producción hepática de VLDL.

Hiperquilomicronemia.

- Déficit en LPL o ApoC-II. Son bastante raros.



- La alteración en **LPL** genera un enzima no funcional: se dificulta la eliminación de QM y, por tanto, de TG (hasta > 4000 mg/dL en déficit LPL).
- La alteración en **Apo-CII** aumentarán QM y VLDL (aunque la enfermedad es menos grave porque hay actividad de la LPL).
- **Pancreatitis**: acumulación de ac.grasos que producen radicales libres y dañan el páncreas.

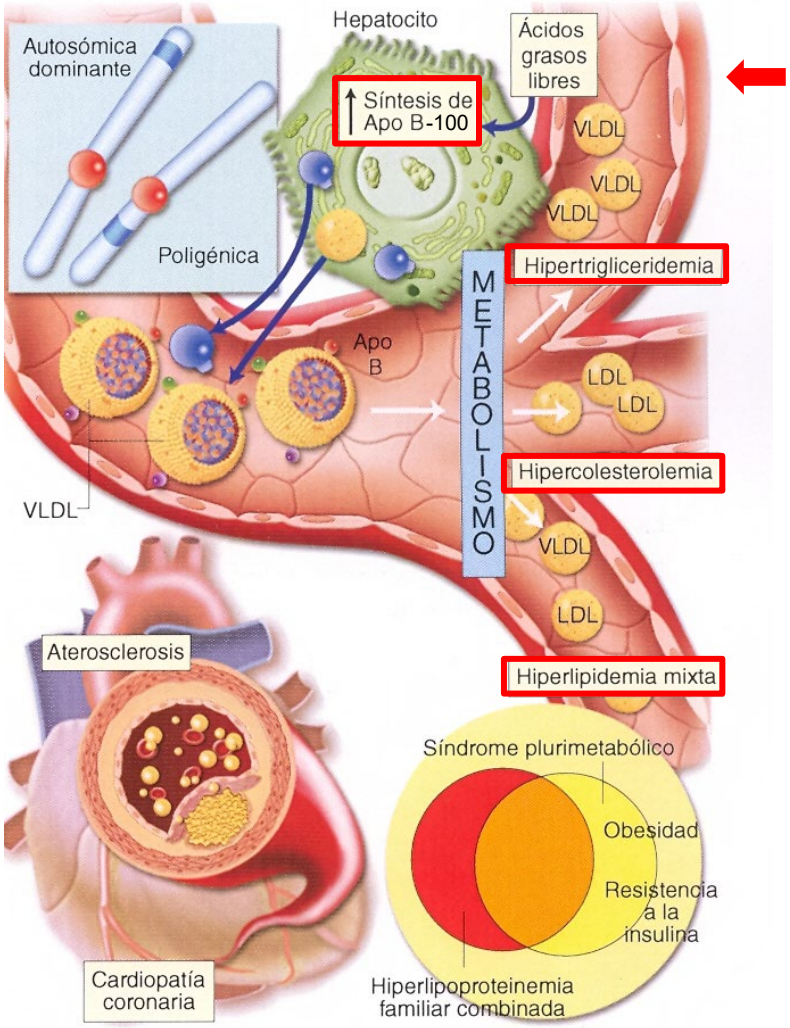


TIPOS DE DISLIPEMIAS:

- NIVELES **ELEVADOS** DE **COLESTEROL TOTAL** Y **LDL**
- NIVELES **ELEVADOS** DE **TRIGLICÉRIDOS** CON NIVELES NORMALES DE COLESTEROL
- NIVELES **ELEVADOS** DE **COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS** CON O SIN BAJO HDL
- NIVELES **BAJOS** DE **COLESTEROL TOTAL** CON NIVELES DE **HDL** BAJOS O NORMALES
- NIVELES **BAJOS** DE **HDL**

NIVELES ELEVADOS DE COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS CON O SIN BAJO HDL-COLESTEROL

Dislipemia secundaria: **Fármacos** (esteroides, ciclosporinas). **Hipotiroidismo**. **Diabetes** y resistencia a la insulina. **Síndrome nefrótico**.

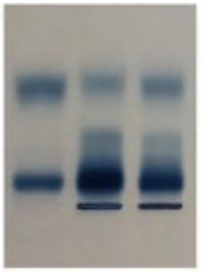


Hiperlipidemia familiar combinada

- Desorden autosomal dominante. Prevalencia: 2/100.
- Puede cursar con hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia o ambos.
- Aumentan las **VLDL**, las **LDL** o **ambas**.
- Síndrome genético muy heterogéneo, cursa con una **síntesis aumentada de ApoB-100** en hígado. Se generan VLDL y LDL de **menor tamaño**, más susceptibles de acumularse en focos ateromatosos y producir arteriosclerosis.
- Comúnmente **asociado con el síndrome metabólico** (diabetes, resistencia a insulina, obesidad e hipertensión).

Disbetalipoproteinemia

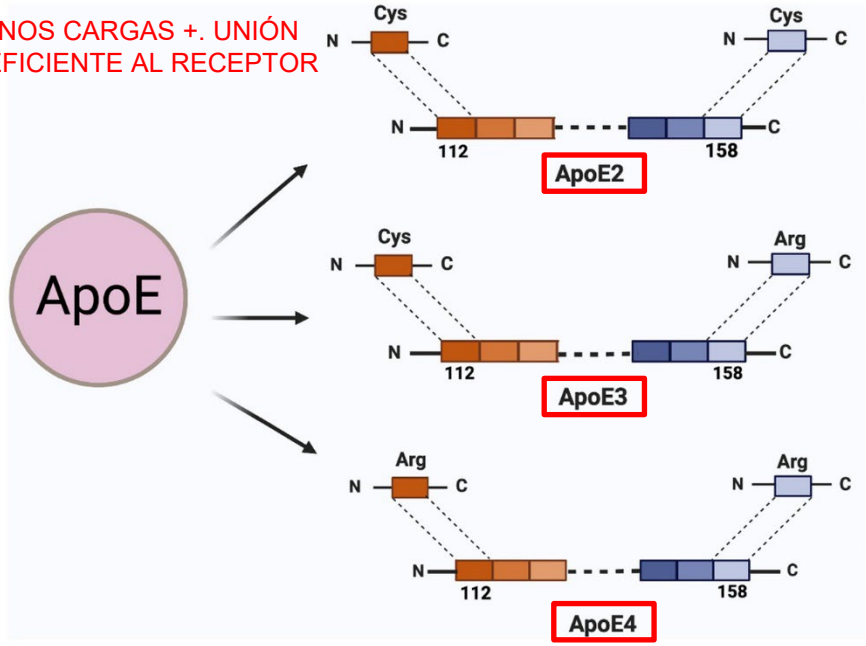
- Mutación en el gen que codifica para la apoproteína **ApoE**, responsable de la captación hepática de QM residuales y VLDL.

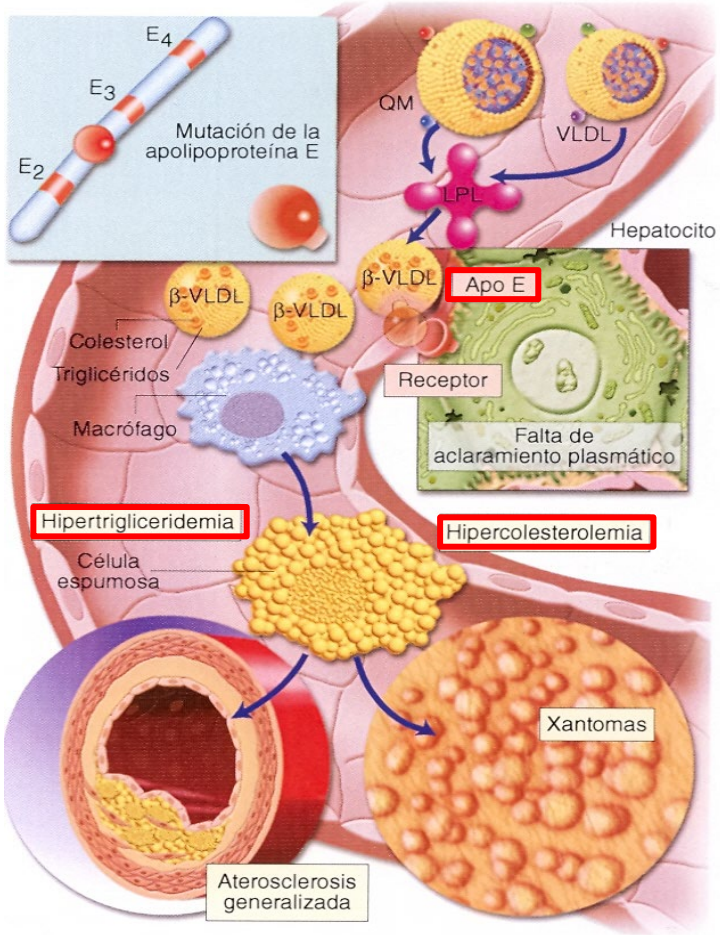


Banda pre-β (VLDL típica)

Banda β

MENOS CARGAS +. UNIÓN INEFICIENTE AL RECEPTOR





- Acumulación de **QM residuales y VLDL**. Se producen VLDL con menor carga positiva, **β-VLDL**, que no se une de forma eficiente a los receptores hepáticos.
- **Aumentan casi del mismo modo TG y colesterol.**
- Aparecen xantomas en la piel, xantelasmas y arco corneal.

TIPOS DE DISLIPEMIAS:

- NIVELES **ELEVADOS** DE **COLESTEROL TOTAL** Y **LDL**
- NIVELES **ELEVADOS** DE **TRIGLICÉRIDOS** CON NIVELES NORMALES DE COLESTEROL
- NIVELES **ELEVADOS** DE **COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS** CON O SIN BAJO HDL
- NIVELES **BAJOS** DE **COLESTEROL TOTAL** CON NIVELES DE **HDL** BAJOS O NORMALES
- NIVELES **BAJOS** DE **HDL**

NIVELES BAJOS DE COLESTEROL TOTAL CON NIVELES DE HDL-COLESTEROL BAJOS O NORMALES

Abetalipoproteinemia

- Desorden autosomal recesivo, muy raro, en el que las apoproteínas **ApoB-48 y ApoB-100** se **degradan prematuramente** tras su síntesis, ya que no se forman las lipoproteínas que las contienen.
- **No se forman QM**, por lo que no se absorben las grasas de la dieta, **ni VLDL y LDL.** Los niveles de colesterol son bajos (distribuído por lipoproteínas que tienen ApoE). Se producen alteraciones endocrinológicas (cortisol) y deficiencia de vitaminas liposolubles (E, A o K).

Hipobetalipoproteinemia

- **Mutación** en el gen que codifica las apoproteínas **ApoB-48 y ApoB-100** (niveles bajos).
- **No se forman QM**, por lo que no se absorben las grasas de la dieta, **ni VLDL**.

Enfermedad de retención de los quilomicrones

- **Mutación** en el gen que codifica las apoproteínas **ApoB-48**.
- **No se forman QM**, por lo que no se absorben las grasas de la dieta.

TIPOS DE DISLIPEMIAS:

- NIVELES **ELEVADOS** DE **COLESTEROL TOTAL** Y **LDL**
- NIVELES **ELEVADOS** DE **TRIGLICÉRIDOS** CON NIVELES NORMALES DE COLESTEROL
- NIVELES **ELEVADOS** DE **COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS** CON O SIN BAJO HDL
- NIVELES **BAJOS** DE **COLESTEROL TOTAL** CON NIVELES DE **HDL** BAJOS O NORMALES
- NIVELES **BAJOS** DE **HDL**

NIVELES BAJOS DE HDL-COLESTEROL

Hipoalfalipoproteinemia

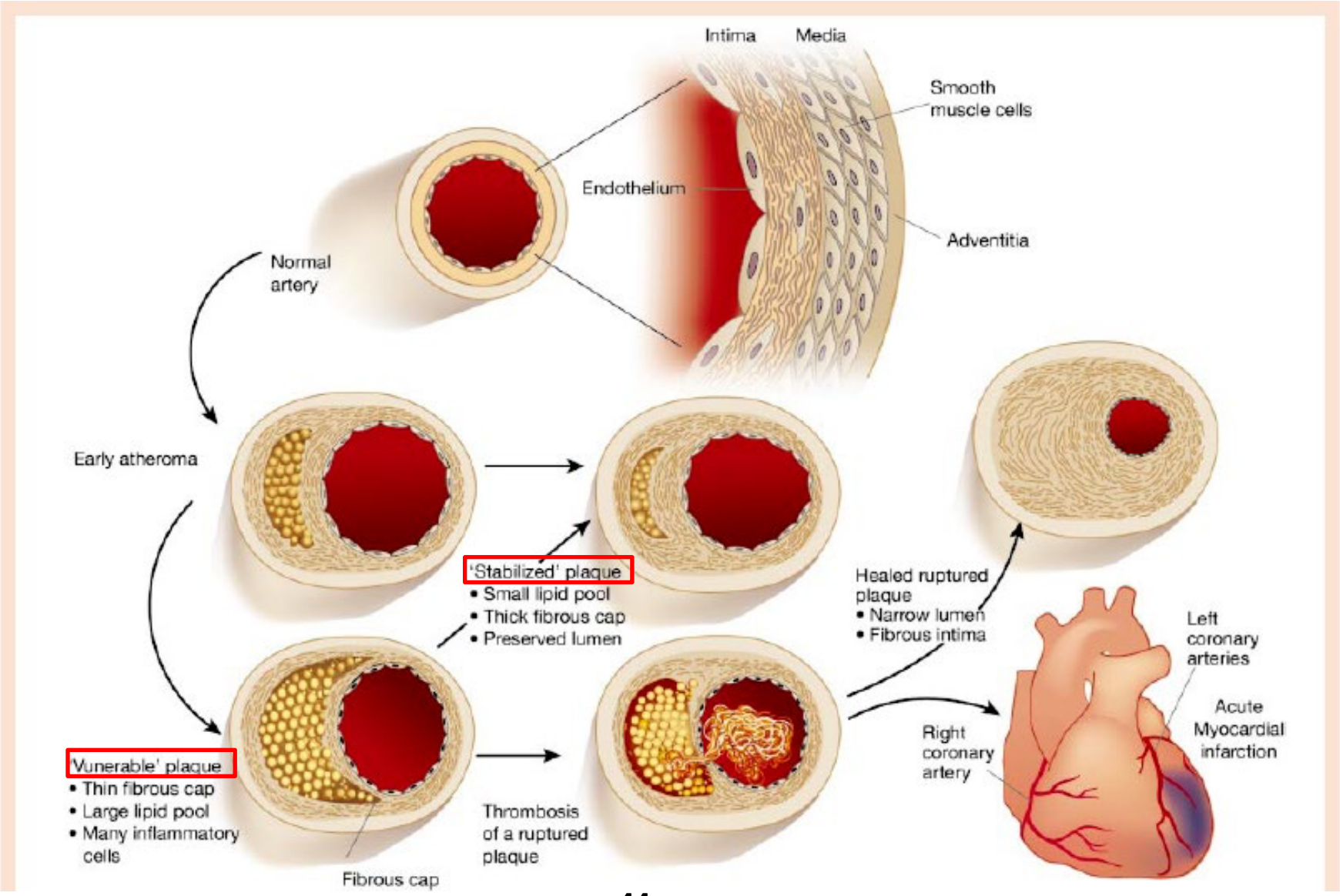
- Desorden autosomal dominante bastante común (frecuencia: 1/400).
- Niveles de **HDL-colesterol** < 30 mg/dL (hombres) y < 40 mg/dL (mujeres).
- En la mitad de los casos existen defectos.

Analfalipoproteinemia (Enfermedad de Tangier)

- Caracterizada por una **mayor degradación de las HDL** en los lisosomas. Se acumula el exceso de colesterol en muchas células.

DESARROLLO DE LA ATEROSCLEROSIS

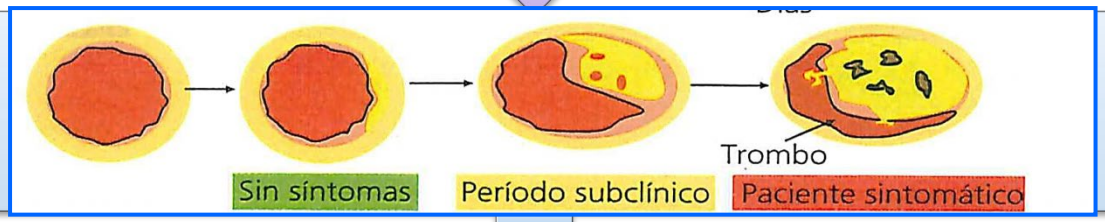
- Endurecimiento de arterias debido a formación de placas o ATEROMAS en la pared arterial.
- Dificultan el flujo de sangre y pueden provocar ISQUEMIA.



BASE MOLECULAR DE LA ATEROGÉNESIS

Proceso inflamatorio crónico.	Placas fibroadiposas en la íntima arterial (**ateromas**) de aorta, las coronarias y las arterias del cerebro

ESTENOSIS

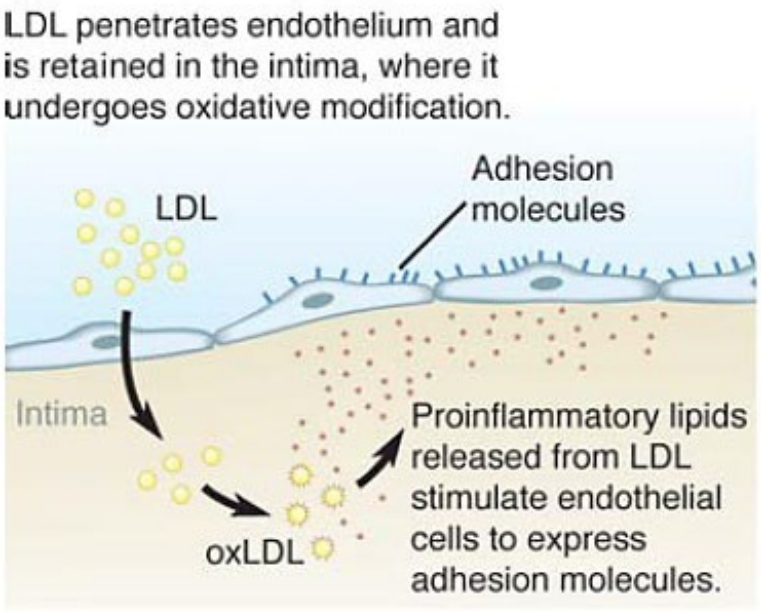


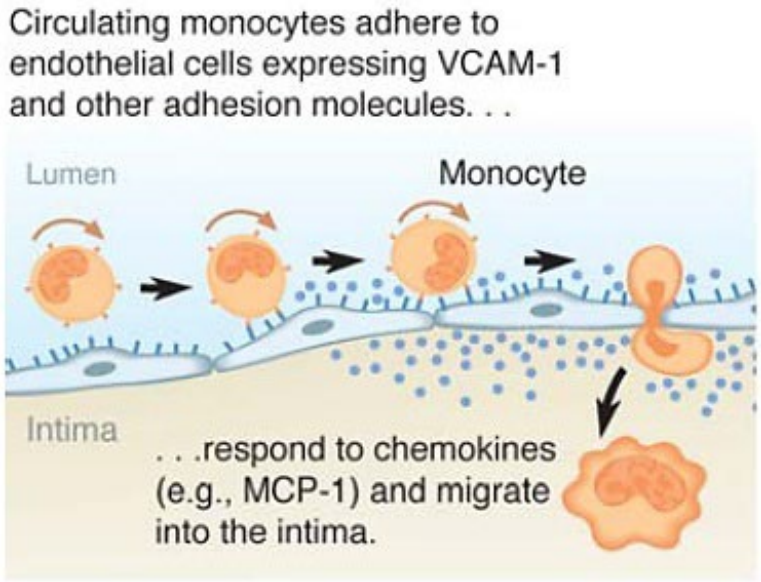
Proceso lento tras la agresión al endotelio por diferentes factores: el estrés de roce, la hipoxia, la hipertensión, los virus, obesidad, tabaquismo, los radicales libres, las citoquinas, las lipoproteínas oxidadas, etc.

Respuesta inflamatoria crónica caracterizada por dos **MECANISMOS PATOGÉNICOS** :

Infiltración lipídica	**Fibrosis**

INFILTRACIÓN LIPÍDICA: ACTIVACIÓN ENDOTELIAL

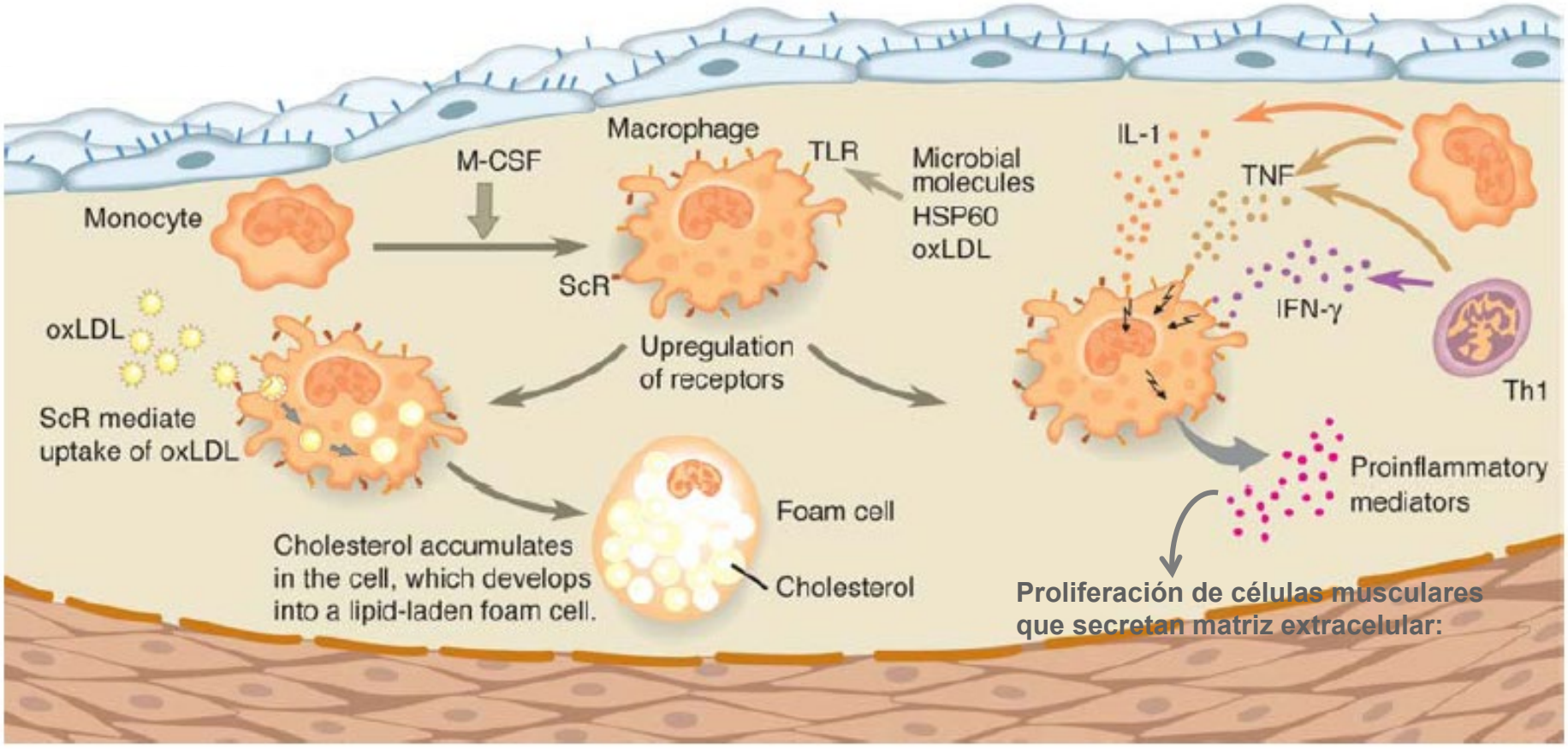




- Las **LDL** son muy susceptibles a la **oxidación** (ácidos grasos insaturados), que ocurre principalmente en la íntima de las arterias.
- Las LDL oxidadas liberan lípidos proinflamatorios que inducen a las células del endotelio a expresar moléculas de adhesión que facilitan la **unión de monocitos** circulantes **y su migración** al subendotelio de las arterias.
- Los monocitos entran en la capa íntima a través de las uniones entre células endoteliales, **estimulados por citoquinas quimiotácticas** (MCP: proteína quimio-táctica de los monocitos)
- En la íntima, los monocitos se **diferencian en macrófagos.**

ACTIVACIÓN DE MACRÓFAGOS Y FORMACIÓN DE CÉLULAS ESPUMOSAS

- MCSF activa la expresión del receptor "scavenger" tipo A (ScR-A), que capta las LDL oxidadas hasta convertirse en **"células espumosas",** repletas de colesterol. La muerte de estas células conduce al depósito de ésteres de colesterol en la pared de las arterias.
- No se regula por los niveles intracelulares de colesterol (≠ receptor LDL) por lo que **se acumula colesterol de forma incontrolada.**
- Otros macrófagos se activan por IL-1, TNF,.., liberando **mediadores pro-inflamatorios** que provocan la proliferación de células musculares, secreción de matriz extracelular y **engrosamiento de la pared arterial**



LDL poco oxidadas no son captadas por los macrófagos, ejercen una actividad tóxica sobre el endotelio y estimulan la transformación de **monocitos en macrófagos**.

Las lipoproteinas **más aterogénicas son las LDL**, con mucho colesterol, lo que justifica la *relación epidemiológica* entre la ***hipercolesterolemia y la aterosclerosis*****.**

Las **LDL más pequeñas** (LDL densas) tienen un carácter **más aterogénico** porque:

- Tienen menor afinidad por el receptor de LDL → permanecen más tiempo en circulación.
- Entran fácilmente en la pared arterial y se unen con avidez a los proteoglucanos de la capa basal.
- Se oxidan en mayor grado → los macrófagos los captan más rápidamente.

Estas se originan cuando el hígado sintetiza mucha apo-B.

Las **VLDL grandes**, ricas en TG, procedentes de la dieta (dieta hipercalórica) NO pueden ser captadas por los macrófagos.

Las **VLDL pequeñas** que se forman en el hígado en gran cantidad cuando hay mucha apo B

pudieran ser captadas por el foco ateromatoso, por lo que deben considerarse potencialmente aterogénicas.

Esto es lo que sucede en la ***hiperlipidemia familiar combinada.***

Las **HDL**, tienen ***carácter antiaterogénico***, dado que favorecen la **salida del colesterol** desde los macrófagos, tienen enzimas **anti-oxidantes** y **frenan el reclutamiento de monocitos** circulantes ya que inhiben la expresión de moléculas de adhesión e inflamatorias.

PROGRESIÓN DE LA PLACA DE ATEROMA: FIBROSIS

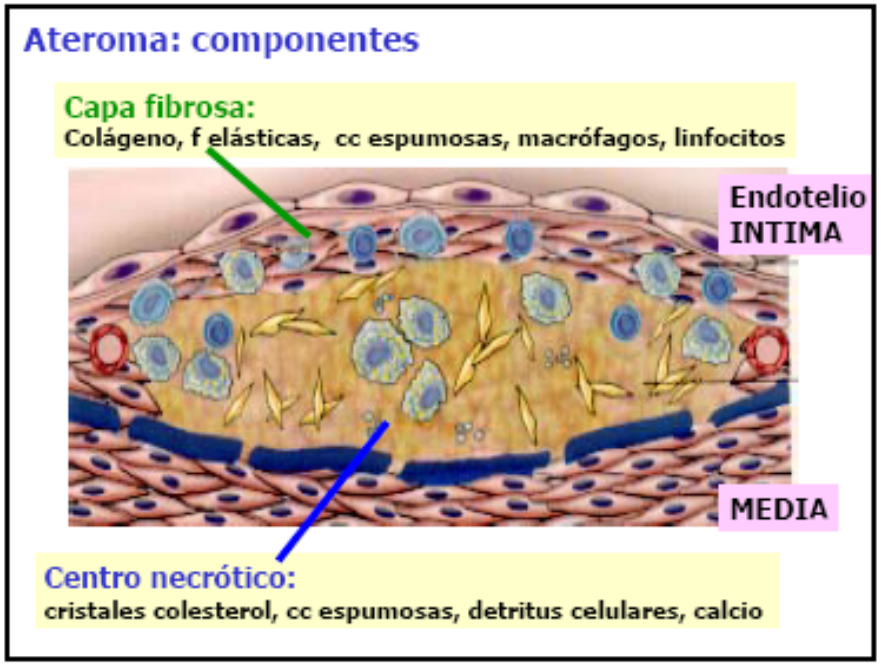
La infiltración lipídica simple produce estrías grasas poco elevadas. Estas lesiones parecen reversibles si no hay colesterol depositado extracelularmente.

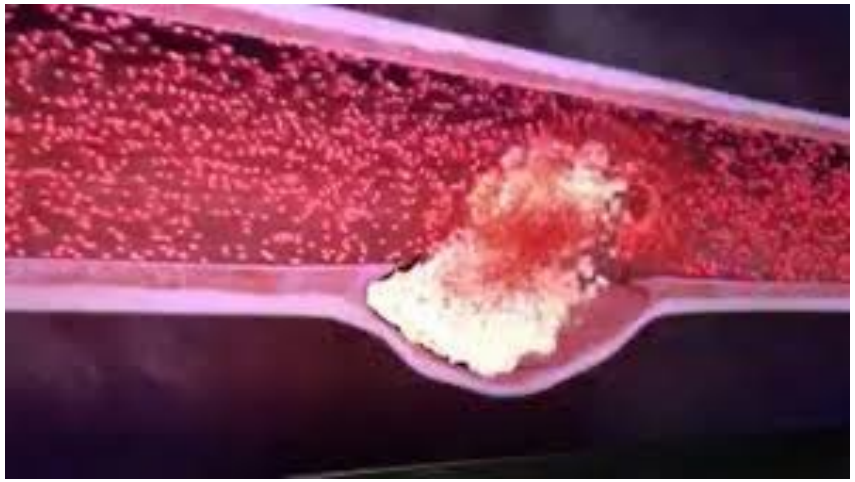
El daño endotelial y la actividad de los macrófagos estimulan la proliferación de las células musculares lisas y su migración desde la capa media a la íntima.

Estas células producen colágeno y proteoglucanos, con lo que secretan matriz extracelular, dando origen a placas elevadas.

Los ateromas se caracterizan por depósitos de colesterol extracelular, con necrosis de la porción central de la placa, rodeada de una estructura fibrosa (cápsula fibrosa).

Cuando la necrosis celular va progresando, la lesión se ulcera, se produce la rotura de la pared luminal y se puede producir trombosis mural oclusiva.

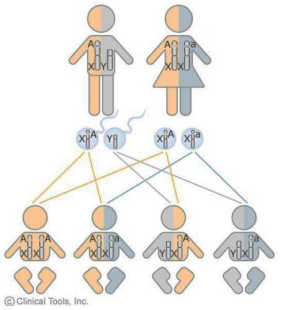


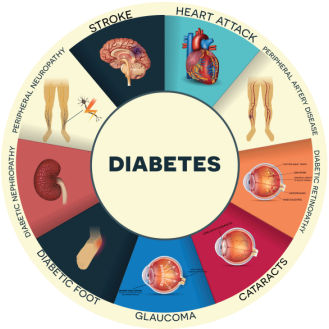


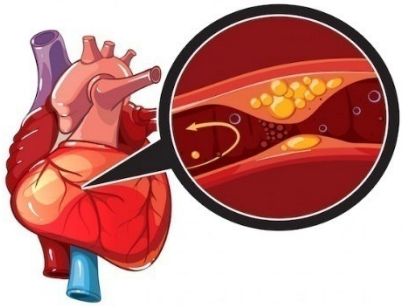
Principales factores de riesgo cardiovascular

No modificables

- Edad
- Sexo masculino
- Menopausia (falta de estrógenos)
- Herencia
- Historia personal de isquemia cardíaca
- Diabetes mellitus







Factores modificables del riesgo cardiovascular

- Colesterol total ≥ 320 mg/dl o colesterol LDL ≥ 240 mg/dl *
- Presión arterial ≥ 180/110 mm Hg *
- Tabaquismo severo (> 20 cigarrillos/día)
- Obesidad y sedentarismo
- Antecedentes familiares de ECV prematura
- Colesterol HDL bajo
- Triglicéridos elevados
- Baja tolerancia a la glucosa
- ↑ PCR, fibrinógeno, homocisteína, apolipoproteína B o Lp (a)

Factores modificables del riesgo cardiovascular

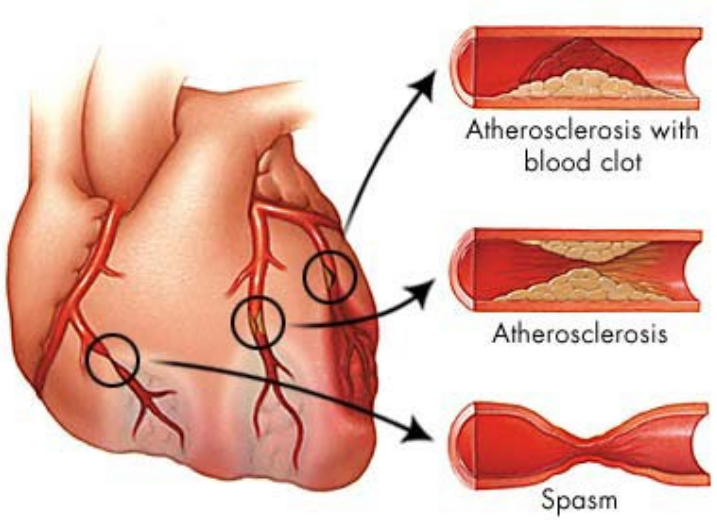
- **PROTEÍNA C REACTIVA:** Es un marcador de inflamación, indica riesgo aterogénico:
  - Induce la **expresión de moléculas de adhesión** en el endotelio
  - Estimula la **captación de LDL oxidadas** por los monocitos.

- **LIPOPROTEÍNA A**:
  - **Compite con la LDL** por sus receptores (influye en su metabolismo).
  - Se **deposita en las arterias**, ya que puede atravesar el endotelio vascular, y favorece la proliferación de células musculares y endoteliales.

- **HOMOCISTEÍNA:** Aminoácido azufrado derivado de la metionina.
  - Provocan un **aumento del estrés oxidativo**.
  - **Alteran la función endotelial.**
  - **Destruyen los componentes esenciales de las arterias**: colágeno, elastina….

- **FIBRINÓGENO:** No se sabe si sólo es un marcador de inflamación o si participa directamente en la enfermedad cardiovascular.

INFARTO DE MIOCARDIO



- El funcionamiento muscular depende del aporte de oxígeno por la circulación, llevado a cabo por el bombeo del corazón.

- La isquemia es una condición en la cual un órgano recibe un aporte de sangre insuficiente para sus necesidades, la mayoría de las veces debido a la rotura de una placa de ateroma.

- La pérdida de flujo sanguíneo puede ser:

  - breve (unos minutos), produciendo la angina de pecho.

  - más severa, cuando se prolonga más de 30 min: infarto de miocardio, donde se produce la muerte de cardiomiocitos.

CAMBIOS BIOQUÍMICOS TRAS UN INFARTO DE MIOCARDIO

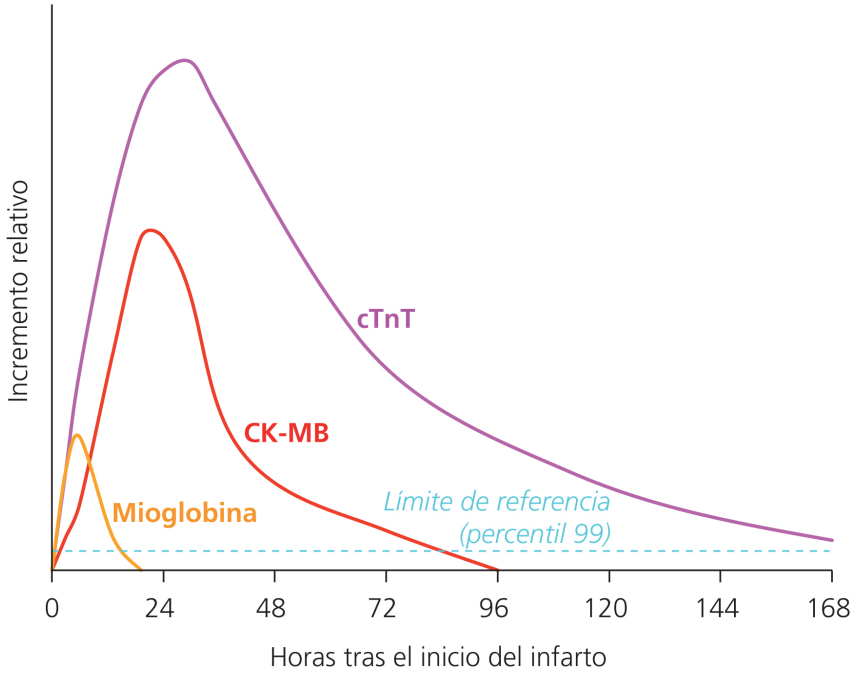
- Acumulación de lactato, uno de los primeros signos de isquemia muscular, debido a la utilización de glucosa/glucógeno por vía anaeróbica, al agotarse el oxígeno.

- Agotamiento de las reservas de fosfato de creatina, reservorio energético del músculo, que por hidrólisis del grupo fosforilo genera rápidamente ATP.

$$\text{Creatina} + \text{ATP} \overset{\text{CK}}{\rightleftarrows} \text{Creatina-p} + \text{ADP}$$

- Liberación de enzimas y proteínas solubles, debido a lesiones en las membranas celulares.

- Aparecen los marcadores de infarto, que difieren en su cinética de liberación tras el infarto y en su eliminación de la circulación.



Cambio en la concentración de los marcadores cardíacos durante un infarto de miocardio**. CK-MB:** isoenzima MB de la creatina-quinasa; **cTnT**: isoforma cardíaca de la troponina T.

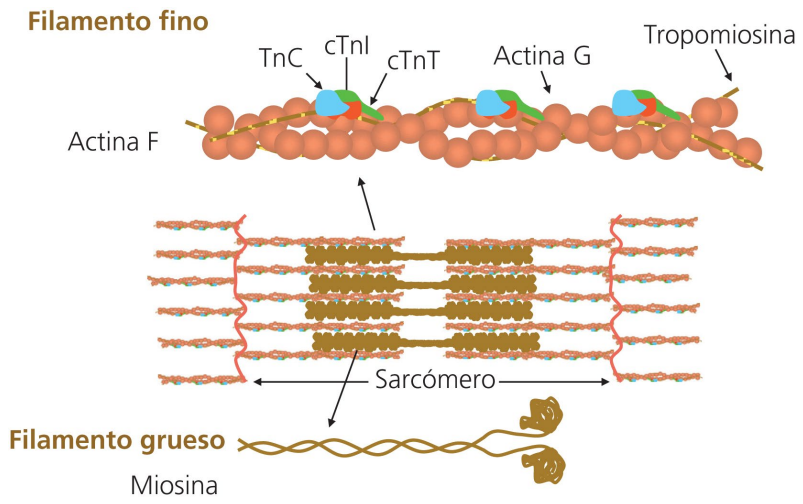
MARCADORES BIOQUÍMICOS DE INFARTO DE MIOCARDIO

TROPONINAS CARDIOESPECÍFICAS

- El sarcómero está formado por **filamentos gruesos**, miosina principalmente, con actividad ATPasa, que se unen a la actina de los **filamentos finos**. Éstos están formados por actina, tropomiosina y troponina.

- La troponina regula la unión entre la actina y la miosina.

- Existen tres subunidades:

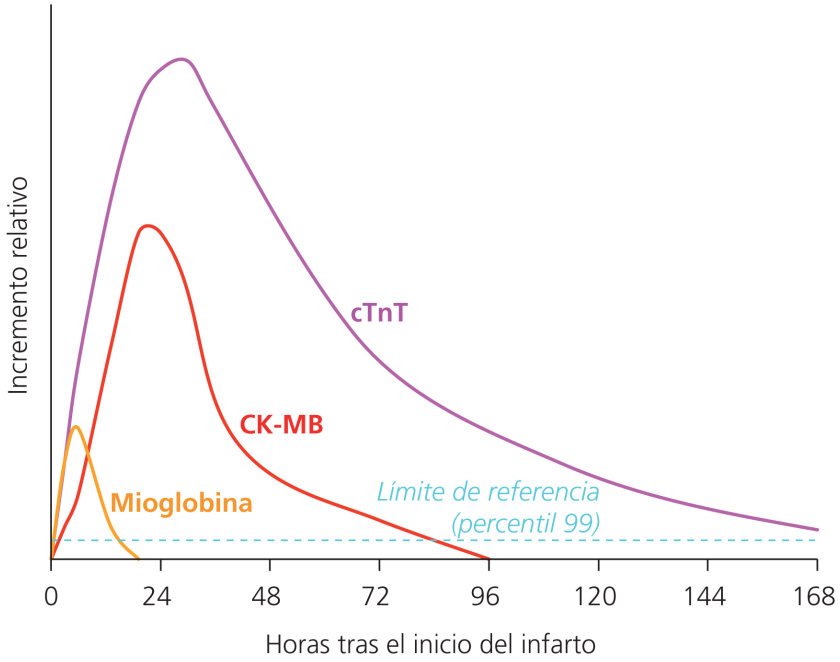


Estructura de un sarcómero

• La troponina C **(TnC)**: une calcio y origina un cambio conformacional del complejo de la tropomiosina-troponina. Subunidad idéntica en corazón y en músculo.

• La troponina I **(TnI)**: se une a la actina en ausencia de Ca^{2+} e inhibe la contracción provocada por la ATPasa. Existe una isoforma específica del corazón.

• La troponina T **(TnT)**: une el complejo troponina a la tropomiosina, facilitando la contracción. Existe una isoforma específica del corazón.



- los niveles de TnT se elevan de forma rápida tras el infarto, alcanzando un pico a las 12-24 h, y pueden permanecer elevados hasta unos 10 días

- Se libera durante más tiempo que CK-MB;

- Hay condiciones clínicas asociadas con daño miocárdico predominantemente no isquémico en las que se detecta bajo grado de necrosis: insuficiencia cardíaca, fallo renal, miocarditis, arritmias, embolismo pulmonar, procedimientos quirúrgicos coronarios, etc.

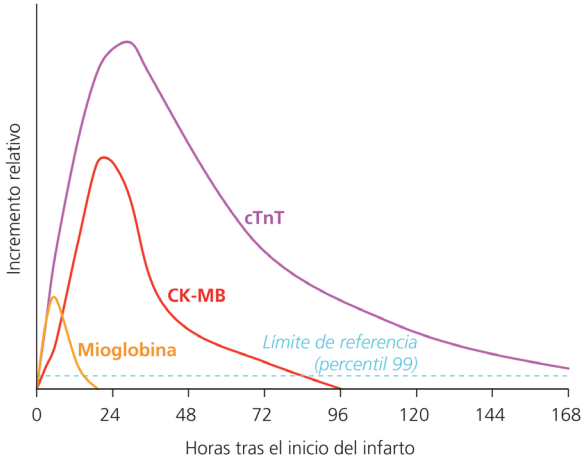
- Se requiere demostrar un aumento o una caída para distinguir entre elevaciones agudas de troponinas de las elevaciones crónicas asociadas con enfermedad cardíaca estructural.

- El grado de elevación de las TnT se correlaciona positivamente con la extensión del infarto y se asocia a una mayor gravedad y complicación de la lesión.

MIOGLOBINA

- Debido a su bajo peso molecular y su localización citoplasmática, aparece rápidamente en circulación tras una lesión muscular.

- Sus niveles séricos ya se elevan a las 2h del infarto, y se ha usado como marcador temprano de infarto de miocardio.



- Utilidad limitada: marcador sensible, pero poco específico, debido a su elevada concentración en el músculo esquelético.

CREATINA-QUINASA-MB

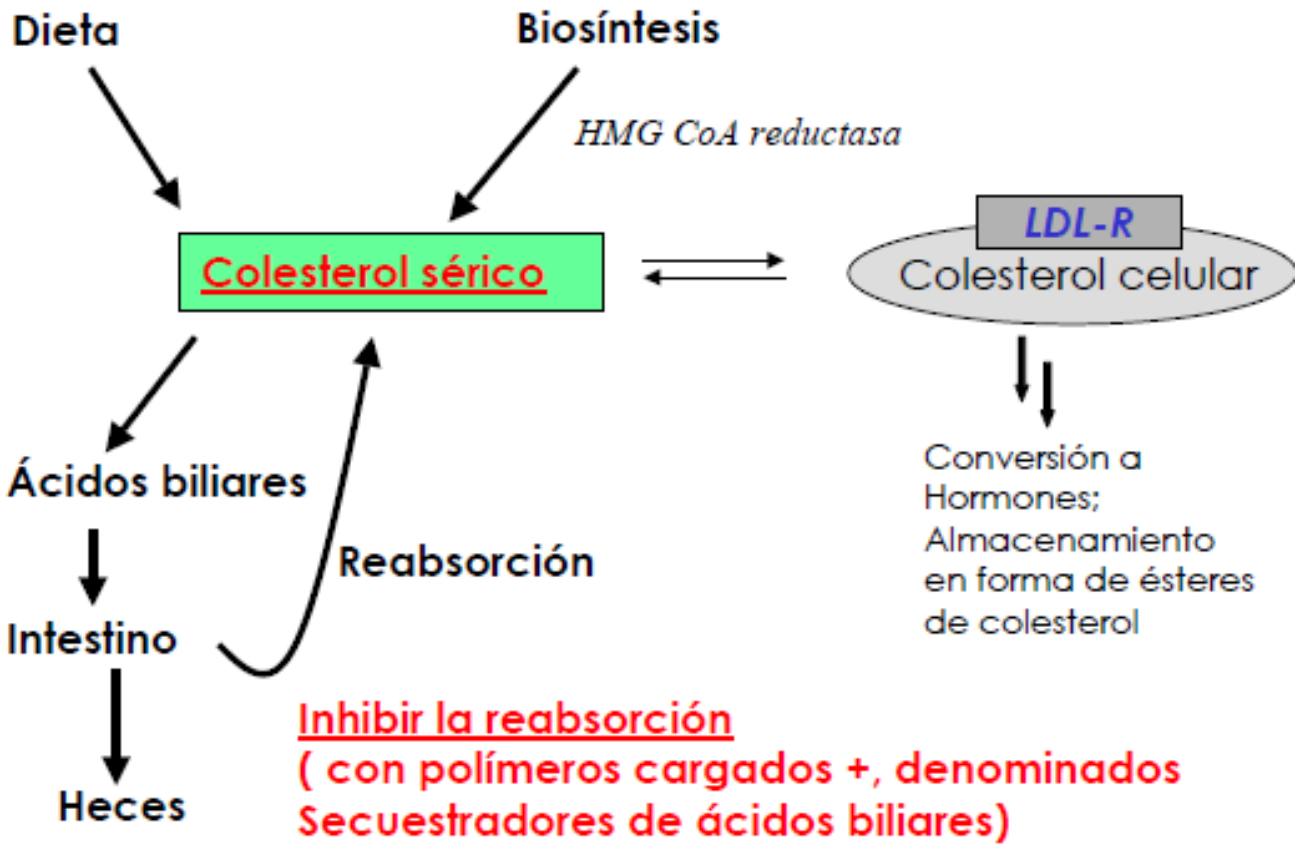
- Aumenta entre las 4-6 h tras el inicio de los síntomas.

- Es más recomendable determinar la concentración en masa de CK-MB que la actividad, debido a que esta última es más susceptible de interferencias que pueden llevar a interpretaciones erróneas.

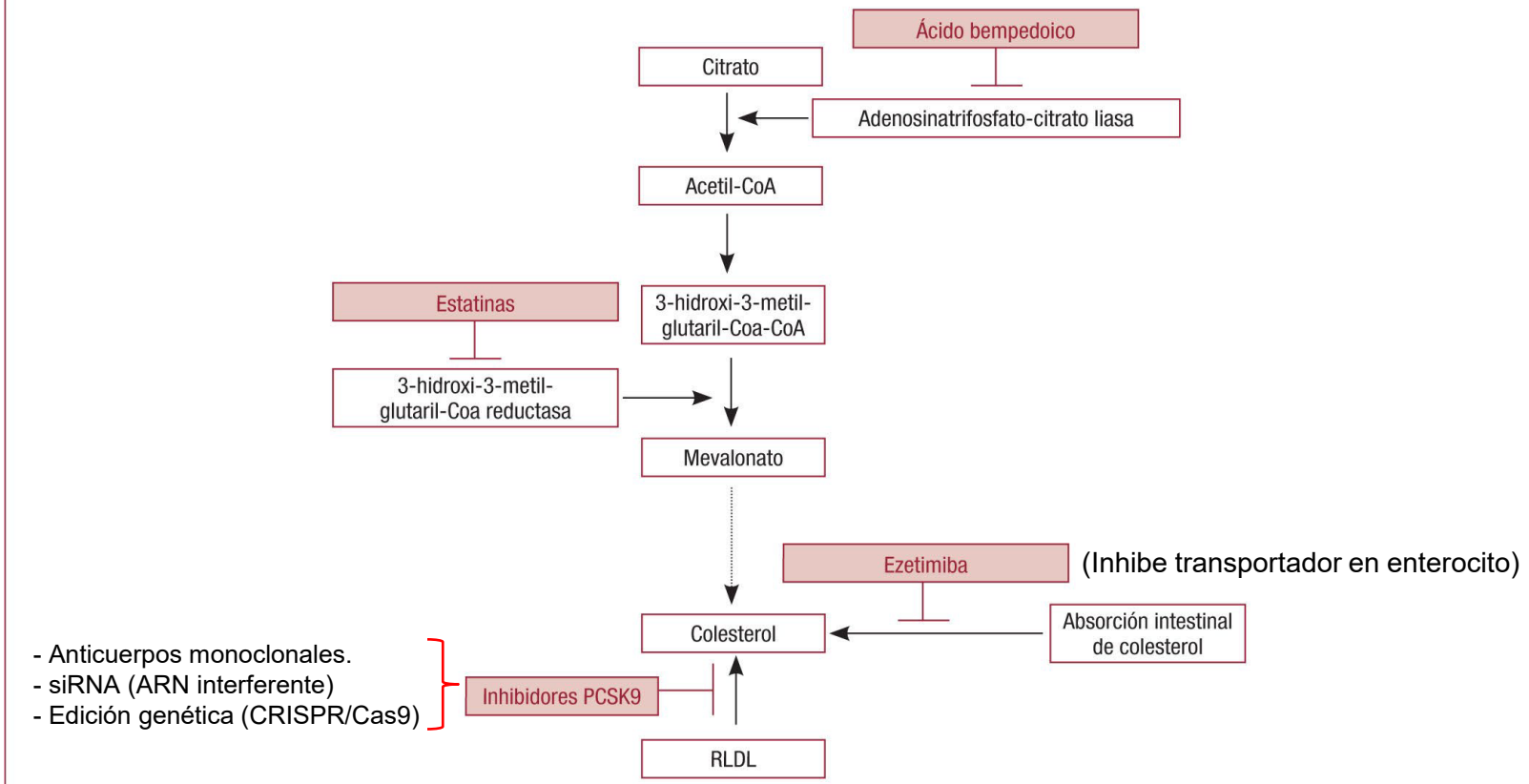
- la concentración de CK-MB se correlaciona con la extensión del infarto y con el riesgo de mortalidad a corto y largo plazo.

TRATAMIENTO DE LAS DISLIPOPROTEINEMIAS

1. RESINAS DE INTERCAMBIO IÓNICO que une sales y ácidos biliares, ya que forman grandes micelas insolubles, **impidiendo su absorción intestinal** y, por tanto, facilitando la eliminación de colesterol.



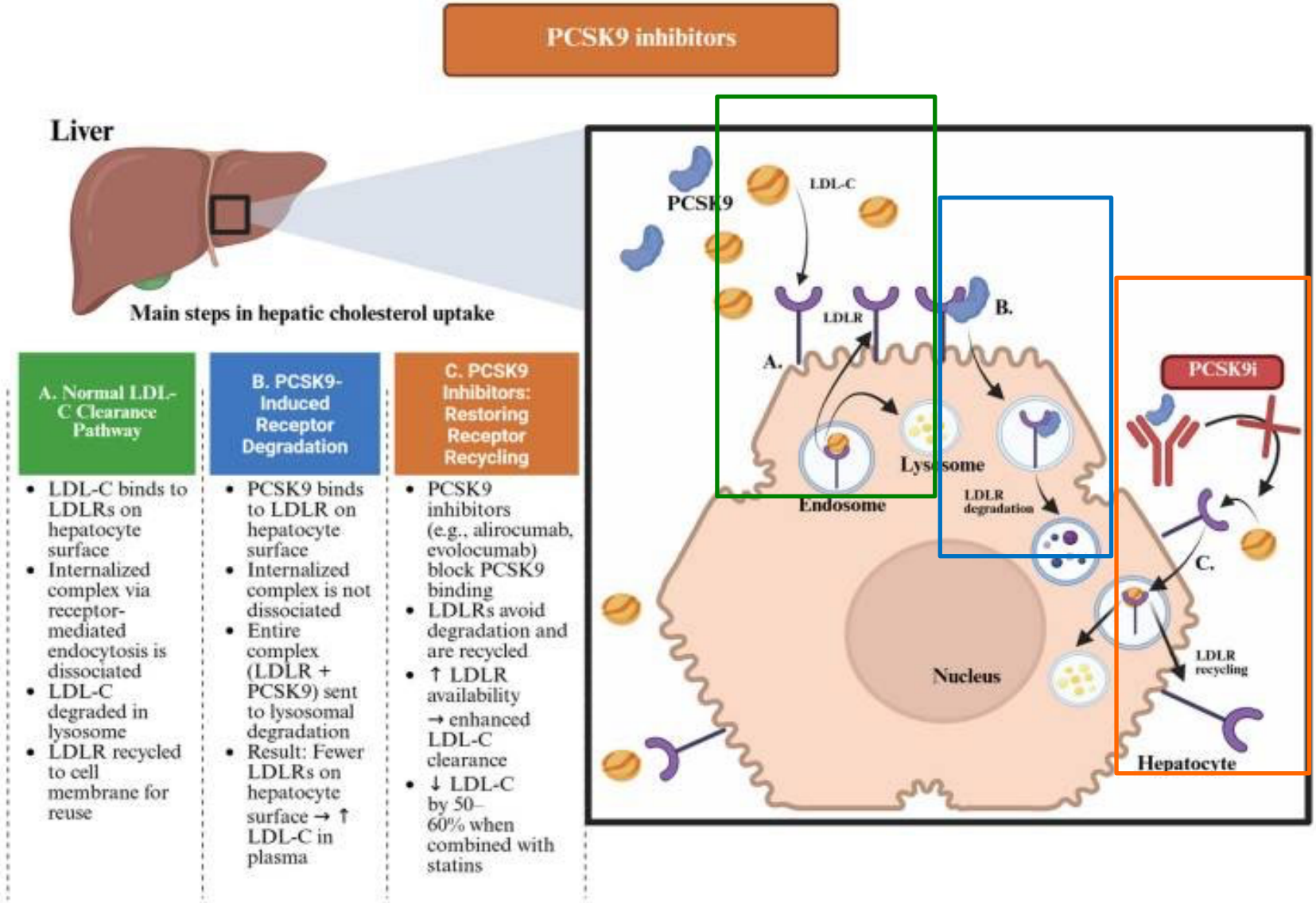
2. FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES: lugares de acción



PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type9): mecanismo natural de control del colesterol

- La inhibición intracelular de colesterol aumenta la expresión de RLDL y reduce las concentraciones de LDL en sangre.
- El **ácido bempedoico** requiere activación por la enzima acil-CoA sintetasa, que se encuentra en el hígado, pero no en el músculo esquelético: menor riesgo de efectos adversos musculares.
- Se puede utilizar en **combinación con estatinas y/o ezetimiba**, especialmente en pacientes intolerantes a estatinas.

ANTICUERPOS MONOCLONALES QUE BLOQUEAN LA UNIÓN PCSK9-RLDL

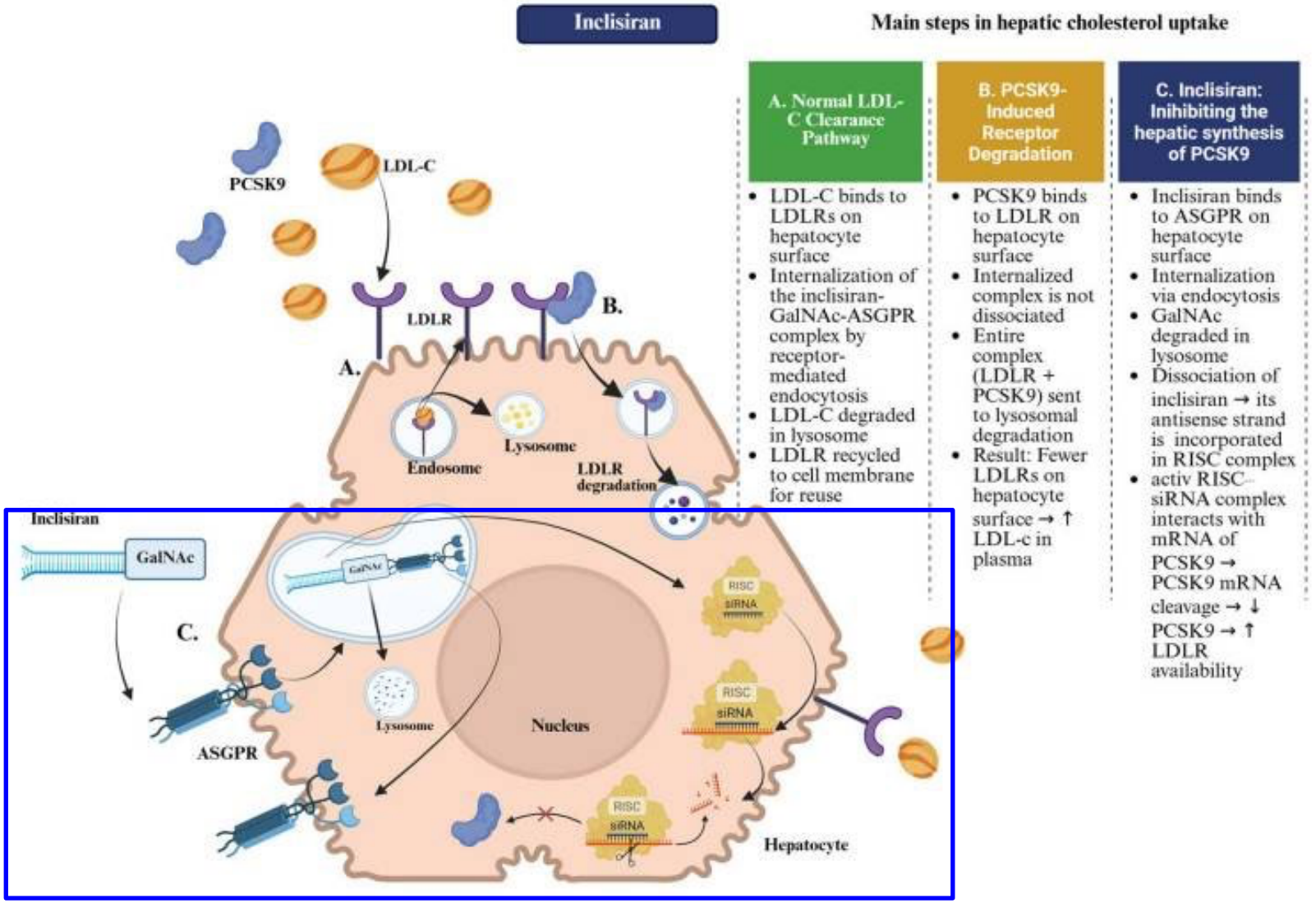


Situación normal: LDL se une a LDLR, entra en el hepatocito y el receptor se recicla a la membrana: captación eficaz de LDL y disminución del LDL plasmático.

PCSK9: PCSK9 se une a LDLR y se dirige a la degradación lisosomal. Reducción de LDLR y aumenta el LDL plasmático. Es un mecanismo natural de control del colesterol.

Inhibidores de PCSK9: Los **anticuerpos** bloquean la unión PCSK9–RLDL, el receptor se recicla: aumenta la captación de LDL y se reduce el LDL plasmático.

EL siRNA (INCLISIRÁN) REDUCE LAS LDL AL SILENCIAR EL mRNA DE PCSK9



- **INCLISIRÁN**: **siRNA** conjugado con GalNAc, lo que permite su captación específica mediante el receptor de asialoglucoproteínas.
- El siRNA se incorpora al complejo **RISC** (RNA-induced silencing complex), que reconoce de forma específica el mRNA de PCSK9.
- El complejo RISC corta el mRNA de PCSK9, impidiendo su traducción y reduciendo la síntesis de la proteína PCSK9.
- Se evita la degradación del receptor LDL, aumentando su reciclaje y expresión en la membrana del hepatocito.

Cas9-Mediated Base Editor VERVE-102 is Designed to Silence PCSK9 Gene Expression in Hepatocytes

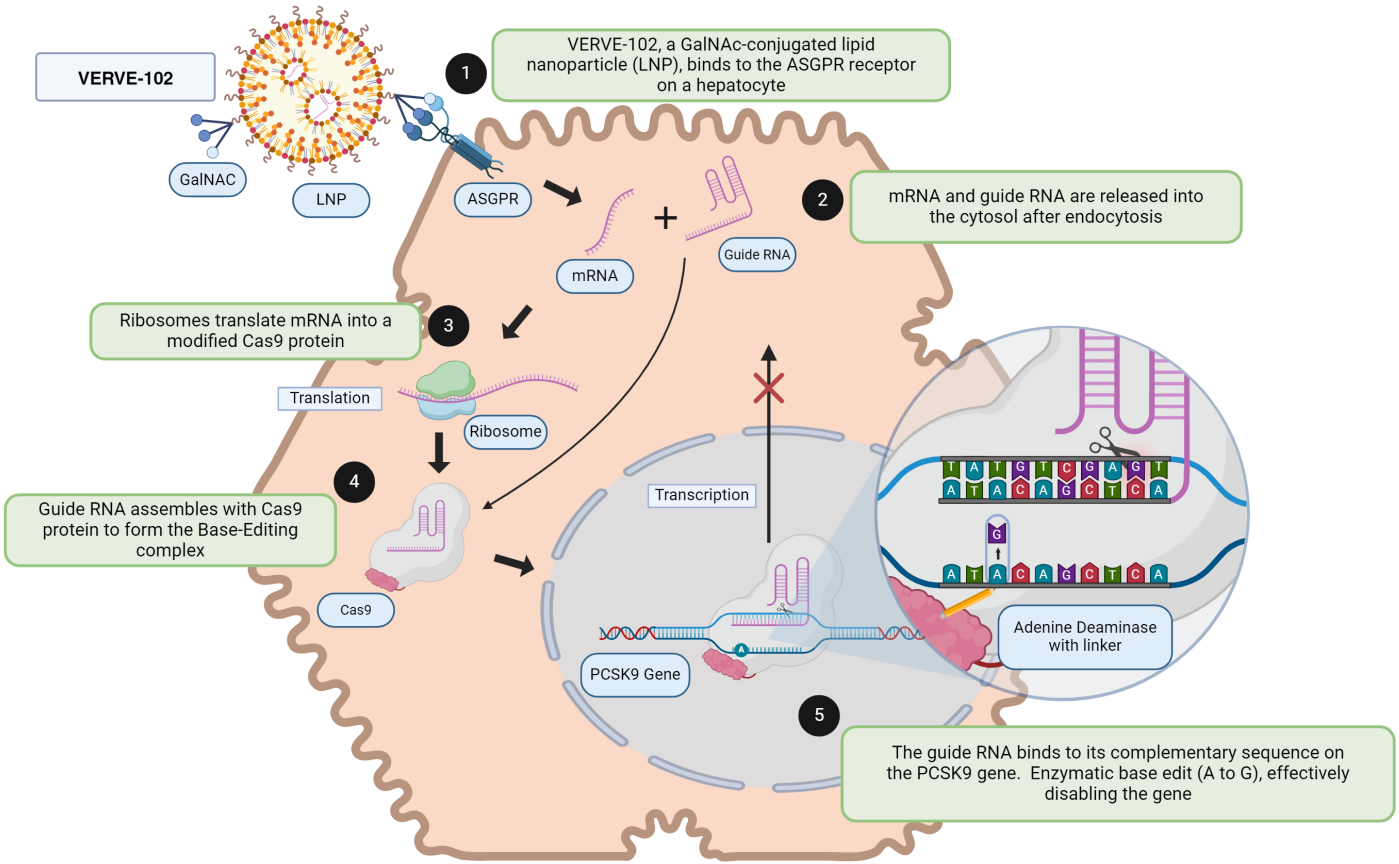
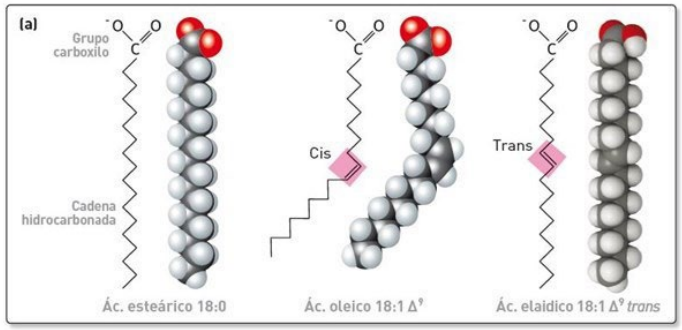


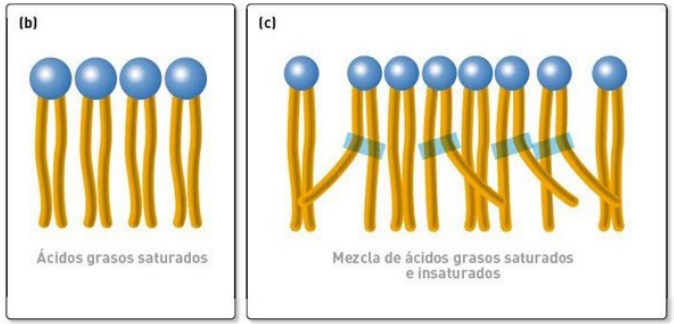
Illustration published by Solt DB (https://www.living.tech/).
Created with BioRender August 27, 2024.
Credit Luca Stenger.

Dadu, R., Ballantyne, C. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. Nat Rev Cardiol 11, 563–575 (2014). https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.84
& Darcy Knaack

FACTORES DIETÉTICOS Y DE ESTILO DE VIDA

FACTORES DIETÉTICOS QUE *AUMENTAN* EL *LDL-C*





Membrana más fluida

1. Acidos grasos SATURADOS (Saturated Fatty Acids, SFA)

- Aumentan, de forma dosis-dependiente, el LDL-colesterol.
- La sustitución de grasas saturadas por **grasas insaturadas, hidratos de carbono o proteínas** disminuye los niveles de colesterol total (CT) y LDL-C.

2. Acidos grasos *TRANS* (Trans Fatty Acids, TFA)

- En comparación con los *cis*, los TFA aumentan CT y LDL-C, bajan HDL-C.
- En comparación con los SFA, los TFA aumentan de forma similar LDL-C, pero disminuyen HDL-C.

3. COLESTEROL dieta

- Aumenta CT y LDL-C, pero en menor medida que SFA y TFA.

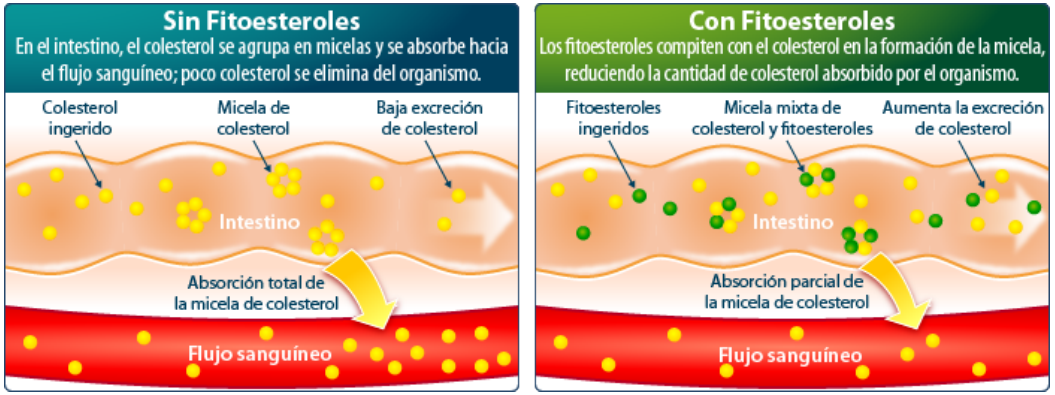
FACTORES DIETÉTICOS Y DE ESTILO DE VIDA QUE *DISMINUYEN* EL *LDL-C*

1. **Fibra soluble**:

- Disminuye LDL-C. Atrapa agua y forma una solución viscosa que recubre la pared intestinal y disminuye la absorción de colesterol y ácidos biliares.

2. **Fitosteroles**:

- Disminuyen LDL-C: inhibición de la absorción del colesterol a través de su desplazamiento de micelas mixtas (≠ estatinas).



3. **Soja**:

- 30-50 g diarios de proteína de soja pueden disminuir LDL-C 3-5 %. Las isoflavonas tienen efecto estrogénico y antioxidante

4. **Pérdida de peso**:

- Efectos favorables sobre CT, LDL-C, HDL-C y TAG. Una pérdida de 5-10 % reduce LDL-C (15 %) y TAG (20 %) y aumenta HDL-C (8-10 %).

FACTORES DIETÉTICOS Y DE ESTILO DE VIDA QUE *DISMINUYEN* LOS *TG* Y *AUMENTAN* EL *HDL-C*

1. **Acidos grasos Omega 3 (poliinsaturados):**

- Disminuyen TG. Reducen la inflamación, la agregación plaquetaria y la trombosis. Producen óxido nítrico: permite la dilatación de vasos sanguíneos que **reduce la presión arterial**.

2. **Acidos grasos monoinsaturados (Mono Unsaturated Fatty Acids, MUFA):**

- A diferencia de los SFA, los MUFA disminuyen ligeramente CT y LDL-C.

3. **Actividad física:**

- El ejercicio aeróbico regular disminuye TG y aumenta HDL-C, pero es menos efectivo disminuyendo LDL-C. Mecanismo: **activación de la lipoproteína lipasa** (LPL). La inactividad física y la vida sedentaria inhiben drásticamente la LPL.

4. **Alcohol:**

- El consumo moderado de alcohol (1-2 bebidas diarias los hombres, 1 las mujeres) aumenta los niveles de HDL-C y disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular. El consumo excesivo incrementa los TG.

5.- Dieta Mediterránea

Asociada con una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares:

- Alto consumo de MUFA (aceite de oliva)
- Bajo consumo de grasas saturadas
- Consumo de vino en cantidades bajas o moderadas